

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Marburg

Direktor: Prof. Dr. med. G. A. Martini

**Colitis ulcerosa und Schwangerschaft unter
besonderer Berücksichtigung der Frage einer
teratogenen Schädigung durch Azulfidinetherapie**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Hanns Georg Poppe
aus Potsdam

Marburg 1973

Ann der Königl. Preuss. Universitätsbibliothek zu Berlin

— Berlin: Carl H. Heymann & Co. 1888



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Marburg

Direktor: Prof. Dr. med. G. A. Martini

**Colitis ulcerosa und Schwangerschaft unter
besonderer Berücksichtigung der Frage einer
teratogenen Schädigung durch Azulfidintherapie**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Hanns Georg Poppe
aus Potsdam

Marburg 1973

Colitis ulcerosa und Schwangerschaft unter
besonderer Berücksichtigung der Frage einer
teratogenen Schädigung durch Autoantikörper

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades des gesamten Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg



Angenommen vom
Fachbereich Humanmedizin
am 18.12.1973
Gedruckt mit Genehmigung
des Fachbereiches Humanmedizin
Dekan: Prof. Dr. H. Oepen
Referent: Prof. Dr. G. A. Martini
Correferent: Prof. Dr. E. O. Rieken

Inhaltsangabe

	Seite
1. Einleitung	1
2. Material und Methode	3
3. Ergebnisse und Diskussion	10
3.1. Tabellarische Übersicht über das gesamte Untersuchungsmaterial	10
3.2. Einfluß der Schwangerschaft auf die Colitis u.	14
3.2.1. Literaturübersicht	14
3.2.2. Eigene Ergebnisse	18
3.2.2.1. Colitis ulcerosa zu Beginn der Schwangerschaft inaktiv	18
3.2.2.2. Colitis ulcerosa zu Beginn der Schwangerschaft aktiv	19
3.3. Einfluß der Colitis ulcerosa auf die Schwangerschaft	22
3.3.1. Literaturübersicht	22
3.3.2. Eigene Ergebnisse	25
3.3.2.1. Fehlgeburten und therapeutische Unterbrechnungen	25
3.3.2.2. Frühgeburten	28
3.3.2.3. Zur Frage einer Schädigung der Leibesfrucht bedingt durch die Colitis u.	31
3.4. Azulfidinetherapie während der Schwangerschaft	33

3.4.1.	Literaturübersicht über Anwendung, Biochemie und Metabolismus des Salicylazosulfapyridins (SAS)	33
3.4.2.	Literaturangabe zur Frage der terato- genen Schädigung durch Azulfidine	36
3.4.3.	Darstellung des eigenen Materials unter der Fragestellung einer teratogenen Schädigung durch Azulfidine	38
3.5.	Patientin Bl. D. (Nr. 2)	43
4.	Zusammenfassung	46
5.	Anhang	50
5.1.	Muster des Fragebogens	50
5.2.	Zusammenfassung der einzelnen Kran- kengeschichten	52
6.	Literaturverzeichnis	81

1. Einleitung

Der Manifestationsgipfel der Colitis ulcerosa liegt im Alter zwischen 20 und 40 Jahren (Sloan 1950).

Beide Geschlechter sind etwa gleich häufig betroffen (Kühn, Nägele 1967). Bei den weiblichen Patientinnen ergibt sich daraus häufig ein besonderes Problem: die Koinzidenz von Schwangerschaft und Erkrankung.

Die vorliegende Arbeit hat zur Aufgabe, die eventuelle Beeinflussung der Colitis ulcerosa durch die Schwangerschaft einerseits und die mögliche Auswirkung der Colitis ulcerosa auf die Gravidität andererseits zu untersuchen.

- Zusätzlich wird besonderes Gewicht auf die Frage nach der therapeutischen Konsequenz im Falle der Koinzidenz von Schwangerschaft und Colitis ulcerosa gelegt. Seit den vierziger Jahren wird Salicylazosulapyridin (Azulfidine^R) zur Behandlung der Colitis ulcerosa eingesetzt. Aus vereinzelt Angaben von Patientinnen, die in der Medizinischen Klinik Marburg stationär oder ambulant behandelt wurden, entstand der Verdacht einer teratogenen Schädigung durch dieses Medikament, dem nachgegangen werden mußte.

Durch Erfassung des gesamten Krankengutes der in der Medizinischen Klinik Marburg seit 1950 behandelten Colitis - Patientinnen, bei denen im Verlauf der Betreuung eine oder wiederholte Schwangerschaften auf-

traten, soll versucht werden, einen Beitrag zur Klärung dieser Fragen zu leisten.

Der Manifestationszeitpunkt der Colitis ulcerosa liegt im Alter zwischen 20 und 40 Jahren (Strom 1950). Beide Geschlechter sind etwa gleich häufig betroffen (Lohn, Wägels 1957). Bei den weiblichen Patientinnen ergibt sich daraus häufig ein besonderer Problem: die Kolikiden von Schwangerschaft und Geburt. Die vorliegende Arbeit hat zur Aufgabe, die eventuelle Beeinflussung der Colitis ulcerosa durch die Schwangerschaft einerseits und die Möglichkeit einer Kugel der Colitis ulcerosa auf die Gravität andererseits zu untersuchen. Zusätzlich wird besonderer Gesicht auf die Frage nach der therapeutischen Konsequenz im Falle der Kolikiden von Schwangerschaft und Colitis ulcerosa gelegt. Seit den vierziger Jahren wird Salicylazo-pyridin (Azulfidine[®]) zur Behandlung der Colitis ulcerosa eingesetzt. Aus vereinzelten Angaben von Patienten, die in der Medizinischen Klinik Marburg stationär oder ambulant behandelt wurden, entstand der Verdacht einer besonderen Schädigung durch dieses Medikament, das nachgegangen werden sollte. Durch Erfassung des gesamten Krankengutes der in der Medizinischen Klinik Marburg seit 1950 behandelten Colitis - Patientinnen, bei denen im Verlauf der Schwangerschaft oder während der Schwangerschaft eine

2. Material und Methode

Die vorliegende Untersuchung umfaßt zwölf Patientinnen, die in der Medizinischen Klinik Marburg seit 1950 betreut wurden und bei denen vor und während ihrer Erkrankung insgesamt 34 Schwangerschaften eintraten. ¹⁾ Die Beobachtungszeit dieser Arbeit endet im Januar 1972. Die Diagnose einer Colitis ulcerosa gründete sich in 10 Fällen auf:

klinische Symptomatik

Röntgenkontrasteinlauf

Rektoskopischen Befund und

histologisches Ergebnis einer Rektumbiopsie;

- bei zwei Patientinnen auf die klinische Symptomatik und den typischen Röntgenbefund allein.

Schwangerschaft und Geburt von sieben Kindern lagen zeitlich vor dem Beginn der Darmerkrankung. Sie wurden

1) In ihrer Dissertation führte Ramdohr (1971) eine umfassende Untersuchung über die Colitis ulcerosa anhand des Krankengutes der Medizinischen Universitätsklinik Marburg durch. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über den Zeitraum von Anfang 1950 bis Ende 1967. 11 von den in dieser Arbeit erfaßten Patientinnen wurden von Ramdohr zur Frage Colitis ulcerosa und Schwangerschaft berücksichtigt.

in der Untersuchung berücksichtigt, erstens im Rahmen der Familienanamnese, vor allem aber um einen Vergleich zu solchen Kindern zu ermöglichen bei denen Schwangerschaft und Geburt in die Zeit der Erkrankung an Colitis ulcerosa und der Behandlung mit Salicylazosulfapyridin fielen.

Im Zusammenhang mit der Frage nach einer Auswirkung von Salicylazosulfapyridin (SAS) auf den Foeten wurde zusätzlich eine Patientin mit zweimaliger Schwangerschaft in die Untersuchung aufgenommen, die an einem Morbus Crohn leidet und während einer Schwangerschaft SAS eingenommen hatte.

Der praktische Teil der Arbeit umfaßt drei Schritte:

1. Erhebung der Anamnese im persönlichen Gespräch anhand eines Fragebogens, der sich auf die Patientin, ihren Ehemann und das / die Kind(er) bezog. Im Interesse der Fragestellung wurde besonders Gewicht auf die Familienanamnese beider Elternteile sowie auf den Verlauf von Schwangerschaft und Darmerkrankung gelegt. Ein Muster des Fragebogens findet sich im Angang.
2. Ergänzung dieser Daten durch Unterlagen, die in den Kliniken oder / und bei anderen behandelnden Ärzten zu erreichen waren.

3. Durchführung einer körperlichen Untersuchung der Kinder dieser Patientinnen in Zusammenarbeit mit der Poliklinik der Universitätskinderklinik Marburg.*

ad 1

Die Absicht bei der Aufstellung des Fragebogens war folgende:

1. Im Falle vorliegender Mißbildung der Kinder von Colitispatientinnen sollte durch Erfassung der Familienanamnese, besonders der in der Familie beider Elternteile vorliegenden Darmerkrankungen und Anomalien, die Frage einer erblichen Belastung geklärt werden. Diese Erhebungen wurden dadurch erschwert, daß die Familienanamnesen teilweise nur lückenhaft ermittelt werden konnten.

2. Bei den Fragen zur Eigenanamnese der Patientinnen wurde besonders auf die Colitis (bzw. in einem Fall auf den Morbus Crohn) eingegangen. Dauer, Symptome, Anzahl und Schwere der Rezidive und therapeutische Maßnahmen sollten erfaßt werden.

* Meinen Dank möchte ich Frau Dr. med. Gerdes aussprechen, die mir besonders bei den Untersuchungen mit fachärztlichem Rat zu Seite stand und Herrn Prof. Linneweh für die Genehmigung, die Untersuchungen in seiner Klinik durchführen zu dürfen.

3. Ein weiterer Abschnitt des Fragebogens bezog sich auf die Schwangerschaft. Gefragt wurde nach Krankheiten während der Gravidität besonders im Hinblick auf solche Erkrankungen, die bekanntermaßen zu Organschäden des Foeten führen können (z.B. Röteln, Lues, Toxoplasmose); nach diagnostischen Maßnahmen (Röntgenstrahlen) und nach eingenommenen Medikamenten (Tetracyclinen, Schmerzmitteln, Thyreostatika, Barbituraten). In Bezug auf die Colitis ulcerosa wurde versucht zu ermitteln, in welchem Stadium-aktiv oder inaktiv - sich die Krankheit zu Beginn der Schwangerschaft befand, ob sie sich während der Schwangerschaft veränderte, wenn ja, wann und mit welcher Symptomatik, und schließlich wie die Krankheit nach der Entbindung verlief.

4. Bei der Erhebung der Schwangerschaftsanamnese war es teilweise nicht möglich, genaue Angaben über die SAS-Einnahme zu erhalten, da die Schwangerschaften zum Teil über zwei Jahrzehnte zurücklagen. So mußte die Frage nach der Menge des eingenommenen SAS während der Gravidität und die Dauer zum Teil offen bleiben.

5. Durch Erhebung der Geburtsanamnese sollte ausgeschlossen werden, daß durch Komplikationen wie Hypoxie, Asphyxie, Nabelschnurumschlingung, Zangengeburt usw. perinatale Schädigungen der Kinder verursacht wurden,

die von teratogenen Schädigungen abzugrenzen wären.

6. Die Fragen zur Anamnese der Kinder sollten einen möglichen Zusammenhang zwischen nach der Geburt aufgetretenen Krankheiten und eventuellen Organanomalien klären. Es wurde nach der körperlichen und geistigen Entwicklung gefragt.

ad 2

Zur Objektivierung der an Hand des Fragebogens erhaltenen Angaben wurden Unterlagen aus Kliniken und von behandelnden Ärzten herangezogen, soweit dies möglich war. Als Grundlage dienten zunächst die Krankenblätter über die stationäre und / oder ambulante Behandlung in der Medizinischen Klinik Marburg. Aus ihnen wurde die Familien-, Eigen-, und Colitisanamnese ergänzt. Zur Stützung der Diagnose fanden sich hier auch die Ergebnisse der Rektoskopien, der röntgenologischen und der histologischen Untersuchungen. Danach wurden die verschiedenen Stadien der Erkrankung (aktiv: d.h. einhergehend mit Symptomen wie Durchfall, schleimigen und/oder blutigen Stuhl; inaktiv) unterschieden. Weiterhin wurden die Angaben über therapeutische Maßnahmen entnommen, besonders die Angaben über Dosierung und Dauer der SAS-Medikation. Mit dem gleichen Ziel wurden die

für diese Fragestellung wichtigen Daten und Pathologica aus den Krankengeschichten der Patientinnen und ihrer Kinder entnommen, soweit sie aus anderen Kliniken und von anderen Ärzten zu erhalten waren.

ad 3

Der abschließende praktische Teil der Arbeit bestand in der Untersuchung der Kinder der Colitis-Patientinnen. Diese wurde von mir unter fachärztlicher Kontrolle zum größten Teil in der Universitätskinderklinik Marburg durchgeführt. Das Problem lag in der Begrenzung der diagnostischen Mittel. Es erschien als eine zu große Belastung für die Kinder, sie einer größeren Röntgendiagnostik oder speziellen Laboruntersuchungen auszusetzen. Die Kinder wurden deshalb nur einer gründlichen körperlichen Untersuchung unterzogen. Ergab sich dabei ein Anhalt für eine mögliche Anomalie, so wurden die Kinder speziell stationär untersucht, soweit nicht bereits auf vorhandene Krankenblätter zurückgegriffen werden konnte. Die Möglichkeit, daß bei diesen Untersuchungsverfahren Mißbildungen nicht erkannt wurden, weil sie keine Symptome machten, ist nicht auszuschließen. In einer Familie (Ki-A.) mußte ganz auf eine Untersuchung verzichtet werden. Die Kinder sind inzwischen erwachsen und fanden sich nicht zu einer Untersuchung bereit. Aus Angaben der Patientin ergaben sich jedoch

keine Hinweise auf irgendeine Anomalie. Das Kind Gl.U. wurde, da es eine Frühgeburt war, sofort nach der Geburt ein Viertel Jahr in der Universitätskinderklinik behandelt. Auf eine Nachuntersuchung wurde deshalb verzichtet.

3. Ergebnisse und Diskussion

- 3.1. Tabellarische Übersicht über das gesamte Krankengut unter Berücksichtigung der Fragestellungen. Auf die Durchnummerierung wird im weiteren Verlauf Bezug genommen. Erläuterungen zur Tabelle befinden sich am Ende derselben. Das gesamte Material ist im Anhang in den einzelnen Krankengeschichten zusammengefaßt.

Tab. 1

Pat.	Schwanger- schaft	Geburts- datum	Colitisbeginn	Colitis u. in der Schwangerschaft				Besonderheiten der Geburt oder des Kindes
				a	b	c	d	
1. Be.H.		4.8.47	1/68	+	+	+	-	-
	a.L.(m)	28.11.68						
	b.T.(w)	16.1.71		-	+	+	+	Frühgeburt
2. Bl.D.		11.11.44	10/66 (M.Crohn)	-	+	+	-	vitium cordis
	a.Todgeburt	9.10.67		-	-	+	+	Hüftgelenkschwäche
	b.F.(m)	30.9.70		-	-	+	+	
3. Fu.B.		22.04.40	2/64	-	+	*	-	-
	a.C.(m)	24.07.64		-	+	-	-	-
	b.M.(m)	26.10.67		+	+	-	+	-
4. Gl.E.		26.01.47	65	+	+	+	+	Frühgeburt
	a.U.(w)	28.09.67						
5. Kl.A.		22.04.28	49	-	-	-	-	-
	a.S.(w)	17.04.53		-	-	-	-	-
	b.B.(w)	16.01.54		-	+	-	-	-
	c.S.(w)	25.05.58		-	-	+	-	-
	d.Interruptio 1964 mens 3			-	-	-	-	-
6. Me.I.		29.10.39	63	-	+	+	+	Frühgeburt, Gemini
	a.F.(m)	21.09.66		-	+	+	+	
	b.S.(w)							

Fortsetzung Tab. 1

Pat.	Schwanger- schaft	Geburts- datum	Colitisbeginn	Colitis u. in der Schwangerschaft				Besonderheiten der Geburt oder des Kindes
				a	b	c	d	
7. Mu. A.		5.11.32	11/53	-	-	-	-	-
a. A. (m)		13.07.53		-	-	-	-	-
b. I. (w)		14.02.55		+	+	-	-	Vitium cordis, Minderbe- gabung
c. K. (w)		3.11.59		-	+	-	-	-
d. H. (m)		16.05.62		-	-	-	-	-
e. B. (w)		9.03.67		-	+	-	+	Nabelschnurumschlingung, verzögerte geistige Ent- wicklung
f. A. (w)		21.12.69		-	+	+	+	-
8. No. H.		3.12.44	9/70	-	-	-	-	Abort
a. Abort		1965 mens 3		-	-	-	-	-
b. S. (w)		11.08.66		-	-	-	-	-
c. M. (w)		28.08.67		-	-	-	-	-
d. M. (m)		28.10.71		+	+	-	+	-
9. Rb. M.		31.01.42	4/66	-	-	-	-	Phimose
a. M. (m)		4.09.63		-	-	-	-	Tod nach zwei Tagen, Ver- dacht auf Hirnblutung, Frühgeburt
b. - (m)		20.04.66		-	-	+	+	-
c. T. (w)		18.09.70		+	+	-	-	-
10. Sch. K.		1.03.41	63	-	+	-	-	-
a. A. (m)		18.10.63		-	+	-	-	-
b. Abort		11/69 mens 5		-	-	-	-	-

Fortsetzung Tab. 1

Pat.	Schwangerschaft	Geburtsdatum	Colitisbeginn	Colitis u. in der Schwangerschaft				Besonderheiten der Geburt oder des Kindes
				a	b	c	d	
11.St.U.		1.12.38	56	-	+	-	+	Zwerchfellparese
a.K.(m)		8.02.63		-	+	+	+	
b.A.(w)		11.10.65		-	+	+	+	
12.To.I.		26.4.37	59					
a.M.(m)		15.11.65		+	+	+	+	-
b.F.(m)		16.05.69		-	-	-	-	-
13.Wo.E.		16.06.20	49					Tod an einer Intoxikation nach drei Monaten
a.I.(w)		23.03.46		-	-	-	-	
b.S.(w)		31.01.48		-	-	-	-	-
c.Abort		1954 mens 3		-	-	-	-	-
d.L.(m)		4.02.59		-	-	+	-	Phimose

Erläuterung zur Tabelle 1

1. In der Rubrik Colitis u. in der Schwangerschaft bedeutet a: Aktivität der Darmerkrankung zu Beginn der Schwangerschaft

schafft

- = inaktiv

+ = aktiv

b: Aktivität der Darmerkrankung in der Schwangerschaft

c: Aktivität der Darmerkrankung post partum

d: Azulfidineinnahme während der Schwangerschaft

+ = ja

- = nein

*: Beginn der Erkrankung in der jeweiligen Schwangerschaftsphase

3.2. Einfluß der Schwangerschaft auf die Colitis ulcerosa

3.2.1. Literaturübersicht

Eine Zusammenstellung der Literatur findet sich in der Tabelle 2. Aus dieser Übersicht ergibt sich, daß sich bei 276 Schwangerschaften eine bereits bestehende Colitis ulcerosa in fast 40% verschlechtert, sich in etwa der gleichen Anzahl der Fälle keine Änderung ihrer Aktivität erkennen ließ und in etwa 20% eine Besserung der klinischen Symptomatik eintrat.

Nach Ansicht der meisten Autoren scheint für die Prognose der Colitisverlaufes während der Schwangerschaft die Colitisaktivität zu Beginn der Schwangerschaft von Bedeutung zu sein. Tabelle 3 gibt eine Literaturübersicht unter diesem Gesichtspunkt. Es zeigt sich, daß sich eine zu Beginn der Schwangerschaft aktive Colitis ulcerosa in 56% der Fälle weiter verschlechtert, während das bei inaktiver Colitis nur in knapp 40% der Fall ist.

Tabelle 2: Literaturübersicht: Einfluß der Schwangerschaft auf Colitis ulcerosa

Autor	Erscheinungs- jahr	Anzahl der Schwanger- schaften	x	Verlauf d.Colitis u. in der Gravidität		
				a	b	c
Bargen Numez Mussey	1938	17	--	9	6	3
Felsen Wolarsky	1948	43	--	23	13	7
Kirsner et al.	1948	16	--	--	9	7
Sloan Bargen et al.	1950	31	--	7	14	10
Tumen Cohen	1950	6	--	3	3	-
Abramson Jankelson	1951	42	5	-	24	13
Kleckner Bargen	1951	19	6	5	4	4
Kallet	1952	23	3	13	7	-
Banks	1957	74	5	3	20	46
Baltz	1960	13	-	-	6	7
Patterson	1952	11	-	-	4	7
gesamt		295	19	63	104	109
				(22,8%)	(37,7%)	(39,5%)
				100% = 276		

a: Besserung (63 = 22,8%)

b: verschlechtert (109 = 39,5%)

c: nicht verschlechtert (104 = 37,7%)

X: Krankheitsbeginn in der Schwangerschaft

Tabelle 3

Colitis u. zu Beginn inaktiv		aktiv	
Autor	a	b	a b
Abrahamson (1951)	-	7	0 17
Banks (1957)	33	13	16 7
Patterson (1952)	2	1	5 3
Baumann (1931)	-	1	
Holzbach (1969)	-	2	
Tumen (1950)	3	-	

a = nicht verschlechtert

b = verschlechtert

Als "aktiv" wird die Colitis ulcerosa bezeichnet, wenn folgende Symptomatik vorliegt: Durchfälle, schleimiger und/oder blutiger Stuhl

Trotz dieser Ergebnisse kann, wie Machella (1952), Kleckner (1951) und auch Zetzel (1954) feststellten, keine Voraussage für den individuellen Verlauf gemacht werden. Dieser Mangel an Kriterien geht wohl darauf zurück, daß der Grund, warum es bei mehr als einem Drittel der Fälle während der Schwangerschaft zu einer Verschlechterung der Krankheit kommt, bisher nicht festgestellt werden konnte. Crohn (1959) führte Hormonunter-

suchungen des adreno-corticalen Systems und der Gestagene durch. Er konnte aber keine Veränderungen, die die Verschlechterungen erklärt hätten, feststellen. Er stellt die Frage, ob es zwischen Rückfall der Colitis u. und Schwangerschaft überhaupt einen kausalen Zusammenhang gibt. Die hohe Rückfallquote - er fand 50-70% - spräche jedoch für eine derartige Kausalität.

Posey (1950) stellte bei 41 Patientinnen neben einer Verminderung der Ascorbinsäure und der Calcium- und Natriumionen im Serum eine Erniedrigung der 17-Ketosteroidausscheidung im Urin in Relation zur Schwere der Erkrankung fest.

Palmer (1959) geht auf das psychologische Problem dieser Krankheit ein und meint, daß es nicht die Schwangerschaft per se sei, die die Krankheit verschlechtere; die emotionale Konstellation, die mit der Schwangerschaft einhergeht, sei von größerer Bedeutung. So müsse bei unerwünschter Gravidität eher mit einer Krankheitsverschlechterung gerechnet werden als bei ausdrücklichem Kinderwunsch.

Mac Dougall (1956) nimmt ein Zwischenspiel von System-, lokalen und psychologischen Faktoren an, wenn deren einzelne Bedeutung auch unbekannt bleibt.

3.2.2. Eigene Ergebnisse

3.2.2.1 Colitis u. zu Beginn der Schwangerschaft inaktiv

Zur Auswertung kamen 13 Schwangerschaften bei 7 Patientinnen in Betracht bei denen zu Beginn dieser Gravidität eine Colitis u. bestand.

Tabelle 4

Nr.	Name des Kindes	Monat des Rezidiv- beginns ¹⁾	Colitis im Wochenbett ²⁾
1b	Be.T.(m)	7.	+
5a	Ki.S.(w)	-	-
5b	Ki.B.(w)	5.	-
5c	Ki.S.(w)	post partum	+
6a	Me.F.(m)	1-6	+
6b	Me.S.(w)	"	+
7a	Mü.A.(m)	1.	-
7c	Mü.K.(w)	7.	-
7d	Mü.H.(m)	-	-
7e	Mü.B.(w)	6.	-
11a	St.K.(m)	4.	-
11b	St.A.(w)	4.	+
12b	To.F.(m)	-	-
13d	Wo.L.(m)	post partum	+

1) = alle Rezidive hielten die ganze weitere Schwangerschaft über an, bis auf 6a und 6b, die Zwillinge sind.

2) - = keine Beschwerden oder gebessert

+ = weiterhin Beschwerden, gleich oder stärker

Wie aus der Tabelle 4 ersichtlich, trat während acht Schwangerschaften ein Rezidiv ein, zweimal kam es nach der Entbindung zu einem Rückfall. Nur in zwei Fällen (11a und 13d) waren die Rezidive so heftig, daß eine stationäre Behandlung durchgeführt werden mußte.

Die Rezidivrate für unsere Patientinnen liegt für eine zu Beginn der Gravidität inaktive Colitis u. bei 77%. Dieser Wert ist weit höher als der aus der Literatur zitierte Durchschnittswert von 39%. Es ist aber zu berücksichtigen, daß die Angaben der einzelnen Veröffentlichungen zwischen 0 und 100% schwanken.

3.2.2.2. Colitis ulcerosa zu Beginn der Schwangerschaft aktiv

Zur Auswertung kamen sieben Schwangerschaften bei sieben Patientinnen.

Tabelle 5

Nr.	Name des Kindes	Monat der weiteren Verschlechterung	Post partum
1a	Be.L.	+	+
3b	Fu.M.	++ Monat 1-6	-
4a	Gl.U.	++ ab Monat 4	++(Hemico- lektomie)
7b	Mü.I.	+ Monat 1-9	-
8d	No.M.	+--+ Monat 3 und 7	-
9c	Rö.T.	++ ab Monat 3	-
12a	To.M.	+ Monat 1-9	+

- = Besserung oder keine Beschwerden

+ = Durchfälle mit Schleim, z.T. auch mit leichten
Blutbeimengungen

++= weitere Verschlechterung (Zunahme der Durchfälle,
Vermehrung der Blut- und Schleimbeimengungen)

Zu einer weiteren Verschlechterung während der Schwangerschaft kam es bei vier Frauen (3b, 4a, 8d, 9c). Bei drei blieben die Beschwerden gleich stark. (1a, 7b, 12a). Zu einer noch weiteren Steigerung der Beschwerden post partum kam es in einem Fall (Nr. 4a). Es mußte eine Hemicolektomie durchgeführt werden. Bei vier Patientinnen lagen post partum keine Symptome mehr

vor, bei zwei weiteren hielten sie in gleicher Stärke an.

Die weitere Verschlechterung in vier Fällen entspricht einem Prozentsatz von 57 gegenüber 56% in den Literaturangaben als Durchschnittswert. Es kann damit mit einer Exacerbatation in etwas mehr als der Hälfte der Schwangerschaften gerechnet werden, bei denen zu Beginn die Darmkrankheit aktiv ist.

3.3. Einfluß der Colitis ulcerosa auf die Schwangerschaft

3.3.1. Literaturübersicht

Die meisten oben zitierten Autoren beschäftigen sich nicht nur mit der Auswirkung der Schwangerschaft auf die Colitis u. sondern auch mit der eventuellen Einwirkung der Colitis u. auf die Schwangerschaft.

Eine tabellarische Zusammenstellung der wichtigsten Ergebnisse in der Literatur möge einen Einblick in diese Frage vermitteln.

Tabelle 6

Autor	GS	th.U.	Abort	Frühgeb.*	Totgeb.
Abrahamson (1951)	46	6	3	-	-
Branks (1957)	87	9	2	-	3
Bargen (1956)	19	-	2	2	-
" (1939)	18	-	4	-	-
Barnes (1931)	3	-	1	-	-
Felsen Wolarsky (1948)	43	2	3**(2)	-	-
Holzbach (1969)	2	-	-	1	1
Kallet (1952)	29	-	3	1	-
Kleckner (1952)	19	-	2	2	-
Patterson (1952)	30	2	3(1)	3	2(1)
Saegesser (1936)	2	-	-	-	-
Turnett (1950)	6	-	-	-	-
	304	19 (6,2%)	20 (6,6%)	9 (2,9%)	5 (1,6%)

GS = Gesamtzahl der berücksichtigten Schwangerschaften

* = Frühgeburt ab 28. Woche

** = Die Zahlen in Klammern geben die pathologischen Fälle an, die nicht durch die Colitis u. verursacht und demnach nicht mitberechnet wurden.

th.U. = therapeutische Unterbrechungen.

Aus der Tabelle 6 ergeben sich, bei insgesamt 304 Graviditäten während einer Colitis ulcerosa 251 normale Geburten, 20 Aborte (6,6%), 9 Frühgeburten (2,9%), 5 Totgeburten (1,9%) und 19 therapeutische Unterbrechungen (6,2%).

Zieht man zum Vergleich die Zahlen für Spontanaborte, die von Fuchs und Stakemann (1969) mit ca. 10% angegeben wurden heran, so erscheint die Abortrate bei Patientinnen mit Colitis u. nicht erhöht. Auch Stoeckel und Kratz (1967) geben unter Verwertung vieler Literaturstellen eine Spontanabortrate von 9,3% an.

Die von Stoeckel und Kratz (1967) angeführte Prozentzahl der Totgeburten liegt mit 1,9% im gleichen Bereich wie die der Colitis u..

Vermehrtes Auftreten von Mißbildungen bei Kindern von Colitis-Patientinnen ist in der Literatur nicht beschrieben. Banks, Korrelitz und Zetzel (1957) erwähnen eine kongenitale Deformation am Knie eines Kindes,

ohne diese Deformation genauer zu beschreiben. Patterson (1952) berichtet von einem kapillären Hämangiom. DeDombal (1950) fand unter 107 Schwangerschaften drei Mißbildungen: eine Anencephalie, ein mongoloides Kind und eine angeborene Taubheit.

3.3.2. Eigene Ergebnisse

3.3.2.1. Fehlgeburten und therapeutische Unterbrechungen

Das Auftreten von Fehlgeburten wurde dreimal beobachtet. Es wurde eine therapeutische Unterbrechung durchgeführt.

Tabelle 7

Nr.	Pat.	**	Colitisaktivität in d. Schwangerschaft	Besonderheiten
5d	Ki.A.	3.	inaktiv	therapeutische Unterbrechung
8a	No.H.	3.	Colitis noch nicht begonnen	-
10b	Sch.K.	5.	aktiv	Endometritis chronica
13c	Wo.E.	4.	inaktiv	starke psychi- sche und phy- sische Belastung

** = Monat des Schwangerschaftsabbruchs

Bei der Patientin No.H. (Nr. 8a) lag der Abort vor dem Ausbruch der Darmerkrankung. Er wird im prozentualen Vergleich mit der Literatur deshalb nicht berücksichtigt. Die pathologisch-anatomische Untersuchung des

Foeten und der Placenta* der Patientin Sch.K. (Nr. 10b) ergab keine Mißbildungen. Es ließ sich jedoch bei der Patientin eine Endometritis chronica feststellen, die nach Philipp und Kraatz (1967) häufig zu Aborten führt.

Während der vier Schwangerschaftsmonate bis zum Abort war bei der Patientin Wo.E. (Nr. 13c) die Colitis u. nicht aktiv. Objektive Daten über eine mögliche Ursache konnten nicht erhalten werden. Die Patientin gab an, daß sie zu jener Zeit psychisch und physisch stark überlastet gewesen sei. Nach Stoeckel und Kraatz (1967) ist ein psychischer Faktor und eine körperliche Belastung als Ursache eines Abortes anzuerkennen.

* Pathologisches Institut der Universität Marburg

Danach scheinen diese angegebenen Aborte eher durch andere Faktoren als durch die Colitis u. verursacht worden zu sein.

Der Anteil der Fehlgeburten von 9,1% (2 auf 22 Geburten) ist im Vergleich mit der Literatur, die eine Spontanabortrate von 9,3% angibt (Stoeckel und Kraatz 1967) nicht erhöht.

Bei der Patientin Ki.A. (Nr. 5d) wurde im dritten Monat ihrer vierten Schwangerschaft eine Unterbrechung durchgeführt. Es handelt sich um eine reine Vorsichts-

maßnahme, da es im Anschluß an die vorangegangene Geburt zu einem relativ schweren Colitisrezidiv gekommen war. Zur Frage der Schwangerschaftsunterbrechung führt Heiss (1967) aus, daß sie nur in sehr schweren Fällen indiziert sei. Wichtig für diesen Schritt sei das psychiatrische Urteil, da die Patientinnen häufig psychisch stark verändert seien.

3.3.2.2. Frühgeburten

Frühgeburten wurden insgesamt in vier Fällen beobachtet. Als Frühgeburten wurden solche Säuglinge angesehen, deren Geburtsgewicht unter 2500 g lag.

Tabelle 8

Nr.	Name des Kindes	Geburtsgewicht	**	Besonderheiten
1b	Be.T.(m)	2220 g	7.-Geburt	-
4a	Gl.U.(w)	1690 g	1-9	-
6ab	Me.D.(m)	2460 g	1-6	Gemini
	Me.S.(w)	1960 g		
9b	Rö.--(m)	2060 g	noch nicht Tod nach zwei begonnenen Tagen, Verdacht auf Hirn- blutung	

** Monate, in denen die Colitis u. während der Schwangerschaft aktiv war

Bei der Patientin Be.H. (Nr. 1b) war die Schwangerschaft, abgesehen von einem leichten Colitisrezidiv im letzten Trimenon und einer leichten Anämie, unauffällig. Die Frühgeburt ist deshalb schwerlich durch die Darmerkrankung zu erklären.

Im Falle des Kindes Gl.U. (Nr.4a) lag das Geburtsge-

wicht bei 1690 g bei einer Länge von 43 cm. Die Colitis u. der Mutter war zu Beginn der Schwangerschaft aktiv und es kam zu einer stetigen Verschlechterung mit schleimig-blutigen Durchfällen bis zu zehnmal am Tag. Eine stationäre Behandlung wurde erforderlich. Es entwickelte sich eine starke Anämie. Der Hb-Wert sank bis zur Entbindung auf 8,7%. Da bei dieser Patientin keine anderen Ursachen für die Frühgeburt zu verifizieren waren, erscheint hier ein Einfluß der schweren Darmerkrankung mit hochgradiger Anämie und Reduzierung des Allgemeinzustandes auf die Frühgeburt möglich.

Das Auftreten von Gemini - bei denen Frühgeburten gehäuft vorkommen - ist bei der Patientin Me.I. (Nr. 6a, b) mit großer Wahrscheinlichkeit familiär bedingt, da sie von dreimaligen Zwillingsgeburten in der Familie berichtete.

Bei der Patientin Rö.M. (Nr. 9b) verlief die Schwangerschaft völlig komplikationslos. Es kam zu einer normalen Geburt aus Schädellage sieben Wochen vor dem errechneten Geburtstermin. Sofort nach dieser ihrer zweiten Entbindung setzte bei der Patientin eine Colitis u. ein. Der Säugling war asphyktisch, die Atmung unregelmäßig und schnappend. Das Geburtsgewicht betrug 2060 g. Der Exitus trat im irreversiblen Apnoezustand

einen Tag nach der Geburt ein. Äußerliche Mißbildungen konnten nicht festgestellt werden. Es wurde die Diagnose auf Verdacht einer Hirnblutung bei Frühgeburt gestellt, da es angeblich zu leichten Krämpfen gekommen war.

Die Mortalität von Frühgeburten mit diesem Geburtsgewicht liegt bei 10% (Everbeck 1967). Der Anteil der Frühgeborenen an der perinatalen Sterblichkeit beträgt 60-70% (Döring 1967). So ist die Wahrscheinlichkeit, daß die Frühgeburt ursächlich mit dem Exitus im Zusammenhang steht größer, als daß eine Beziehung zu der erst nach der Entbindung aufgetretenen Darmerkrankung angenommen werden kann.

Bezieht man die Zwillinge und die Frühgeburt der Pat. RÖ.M. (Nr. 9b) nicht mit ein, so liegt die Frühgeborenenrate mit zwei bezogen auf 23 Lebendgeburten (8,7%) nicht wesentlich höher, als der Durchschnittswert, der mit 6,7% angegeben wird. (Döring 1967). In kausalem Zusammenhang mit der Colitis u. steht sehr wahrscheinlich nur die Frühgeburt der Patientin Gl.(Nr. 4a).

3.3.2.3. Zur Frage einer Schädigung der Leibes-
frucht bedingt durch die Colitis ulce-
rosa

Abgesehen von den Störungen, die in dem Abschnitt über die Azulfidinetherapie bei Schwangerschaften besprochen werden, leidet das Kind Mü.I. (Nr. 76) an einem bis jetzt noch nicht abgeklärten vitium cordis congenitum. Der Herzfehler ist seit der Geburt bekannt. Das Mädchen ist außerdem minderbegabt. Die Mutter hatte zu Beginn der Schwangerschaft seit einem halben Jahr colitische Symptome, die während der ganzen Schwangerschaft anhielten. Eine stationäre Behandlung war jedoch nicht notwendig. Da es sich um eine Hausgeburt handelte, liegen keine weiteren objektiven Daten vor. Nach der Aussage der Mutter handelte es sich im Vergleich mit späteren Rezidiven jedoch um leichtere Colitisbeschwerden, so daß eine kausale Verknüpfung mit der Darmerkrankung nicht angenommen werden kann. Wie aus der Krankengeschichte hervorgeht, liegt eine starke familiäre Belastung vor (s.S. 66).

Zwei Kinder mußten an einer Phimose operiert werden. Nach Lenz (1969) gilt eine Phimose nicht als Mißbildung, sie werden daher in diesem Zusammenhang

nicht weiter berücksichtigt.

Wir fanden somit keine Schädigung der Leibesfrucht bei Patientinnen mit einer Colitis u., auch wenn sie während der Gravidität aktiv war.

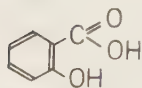
3.4. Azulfidinetherapie während der Schwangerschaft

Zur Therapie der Colitis u. wird seit ca. 1959 das Medikament Azulfidine (Salicylazosulfapyridin) auch in der Medizinischen Klinik Marburg verwendet. Das Medikament wurde erstmals von N. Svartz 1941 zur Behandlung der Colitis u. eingeführt und hat sich seidem in der Therapie bewährt (Svartz 1942-1955, Borgen 1955).

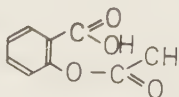
Da zum Verständnis der Organmanifestation von Mißbildungen die Pharmakokinetik eine wesentliche Rolle spielt, sei hier näher auf sie eingegangen.

3.4.1. Literaturangaben über Anwendung, Biochemie und Metabolismus des Salicylazosulfapyridins (SAS)

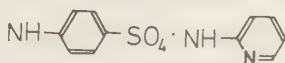
Strukturformeln von SAS und seiner Metaboliten



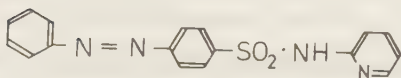
Salicylsäure



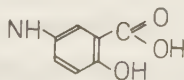
Acetylsalicylsäure



Sulfapyridin



Salicylazosulfapyridin



5-Aminosalicylsäure

Das Salicylazosulfapyridin (SAS) wird als Dragee oder in Tablettenform eingenommen. Die Dosierung schwankt zwischen 1 und 10 g/ die. Sie ist abhängig vom Schweregrad und Erkrankung (Walter und Heilmeyer 1969). Nach Moertel (1959) wird das SAS zum großen Teil resorbiert, teilweise in unveränderter Form ausgeschieden. Cooke (1969) konnte nachweisen, daß SAS keinen Einfluß auf die Bakterienflora hat und es somit keinen antibakteriellen Effekt des Medikamentes gibt. Gorbach (1968) fand in der Zusammensetzung der faekalen Mikroflora eine leichte Zunahme besonders der gram positiven Bakterien unter Azulfidinetherapie.

Nach der Resorption wird ein geringer Teil unverändert im Urin ausgeschieden, der Rest wird im kollagenen und elastischen Bindegewebe gespeichert. Hanngren (1963) hat über die Verteilung und den Metabolismus grundlegende autoradiographische und chromatographische Untersuchungen durchgeführt. In mehreren Versuchsreihen mit Mäusen wurde C^{14} markiertes SAS, C^{14} -5-Aminosalicylsäure (ASS), S^{35} -SAS und S^{35} -Sulfapyridin intravenös und oral gegeben. C^{14} -SAS, C^{14} -5-ASS und S^{35} -SAS reichern sich im Bindegewebe (Blutgefäßen, Fascien, subcutanen und submucösen Gewebe) an. Es entstand eine hohe Konzentration in der peritonealen, pleuralen und synovialen Flüssig-

keit. Für C^{14} -SAS, C^{14} -5-ASS und S^{35} -SAS konnte Hanngren eine Exkretion durch die Darmschleimhaut nachweisen, nicht aber für S^{35} -Sulfapyridin.

Ausgeschieden werden diese Stoffe über den Urin und die Galle in unveränderter Form oder, und dies um so stärker, je mehr Zeit nach der Einnahme verstrichen war, als acetylierte 5-ASS bzw. Sulfapyridin. Diese beiden Stoffe sind frei placenta­gängig und treten auch in das ZNS des Foeten über, während SAS nur in ganz geringen Mengen im ZNS nachzuweisen ist. Das Verteilungsmuster im Foeten gleicht dem des Erwachsenen. Eine Anreicherung in der Mamma ließ sich für 5-ASS nachweisen.

Für die Speicherung im Bindegewebe ist die Azo-Verbindung verantwortlich. Helander (1945) führte fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen mit verschiedenen Sulfonamiden durch, besonders mit Prontosil (mit Azobindung) und Sulfanilamiden (ohne Azobindung). Er fand eine Anreicherung im Bindegewebe für Prontosil, nicht aber für die Sulfanilamide. Prontosil hat das selbe Verteilungsmuster wie SAS. Zu dem gleichen Ergebnis kommt Hanngren, der Untersuchungen mit Salicylsäure und 4-ASS durchführte.

Die Wirkungsweise des Azulfidines bleibt unklar, solange nicht der Angriffspunkt der einzelnen Metaboliten, 5-ASS und Sulfapyridin, nachgewiesen ist.

Helander meint, daß die Azo-Gruppe und damit die 5-ASS, nur Träger- und Speicherfunktion hat und das eigentlich wirksame Sulfonamid, Sulfapyridin, erst allmählich freigesetzt wird. Er schließt eine Wirkung von 5-ASS aber nicht aus. Bostöm (1955) stellte dazu Untersuchungen an. Ältere Theorien, nach denen die Salicylate Hyaluronidaseinhibitoren seien odernach denen sie den Hypophysenvorderlappen stimulieren, wodurch es zu einer erhöhten Produktion und Ausschüttung von NNR-Corticosteroiden kommt, hält er nicht für gesichert. Er führte Untersuchungen zum Sulfataustausch der Chondroitinschwefelsäure in Knorpelpräparaten durch. Die Ergebnisse weisen auf eine Herabsetzung des Sulfatumsatzes in der Chondroitinschwefelsäure durch Salicylate hin. Diese führt zu einer Verminderung der Synthese und der metabolischen Aktivität des mesenchymalen Gewebes.

3.4.2. Literaturangaben zur Frage der teratogenen Schädigung durch Azulfidine

Eine teratogene Schädigung durch Azulfidine wird in der Literatur nicht beschrieben. Auch eine solche

Schädigung durch Salicylate - einen der Metaboliten des SAS - ließ sich beim Menschen nicht nachweisen (Kyank 1967).

Larsson, Eriksson (1966) und Eriksson (1970) führten zur Prüfung der teratogenen Wirkung Mäuseversuche mit Natriumsalicylat durch. Larsson und Boström (1965) untersuchten Acetylsalicylsäure. Es fand sich eine signifikant höhere teratogene Schädigungsrate bei Na-Salicylatgabe als für eine Kontrollgruppe. Besonders hohe Mißbildungsraten wurden an Blutgefäßen und am Skelett (Rippen, Wirbel) festgestellt. Für Acetylsalicylsäure war die Mißbildungsrate nicht erhöht.

Von Sulfonamiden - wie Sulfapyridin - sind ebenfalls keine teratogenen Wirkungen bekannt (Kynak 1967). Da sie jedoch durch kompetitive Beanspruchung bestimmter Eiweißmoleküle zu einer Verdrängung des Bilirubins ins Gewebe führen, ist mit einer erhöhten Kernikterusgefahr zu rechnen (Thalhammer 1967).

Bethke (zit. nach Thalhammer 1967) beschreibt zwei Fälle von cerebraler Schädigung nach Sulfanomidgabe durch Methämoglobinbildung. Miller et al. (1971) beobachteten unter Azulfidinetherapie einen maximalen Methämoglobinwert von 5,2%. Ein physiologisch relevanter Sauerstoffmangel ist erst bei Werten über 20% zu erwarten (Natzschka 1971).

3.4.3. Darstellung des eigenen Materials unter der
Fragestellung einer teratogenen Schädigung
durch Azulfidine

In der Marburger Medizinischen Klinik wurde das Azulfidine bei Bekanntwerden einer Schwangerschaft sofort abgesetzt, soweit die Schwere der Krankheit dies erlaubte. Auch wenn, wie oben berichtet, eine teratogene Schädigung durch das Azulfidine nicht bekannt war, wollte man jedes Risiko ausschalten.

Die vorliegende Arbeit berücksichtigt eine Patientin (Bl.D.,Nr. 2), die an einer Enteritis regionalis (Morbus Crohn) leidet, da auch in diesem Fall mit Azulfidine behandelt wurde. Wechselwirkungen zwischen Schwangerschaft und Morbus Crohn, wie sie bei der Colitis ulcerosa diskutiert werden, wurden, bisher nicht beobachtet (Crohn 1956, Fielding 1970). Die Therapie ist bei beiden Darmkrankheiten symptomatisch, da die Ursache der Erkrankung nicht bekannt ist.

Nachfolgende Tabelle bringt eine Übersicht über die Fälle, in denen Azulfidine während eines Teiles oder der gesamten Schwangerschaft gegeben wurde.

Tabelle 9

Nr.	Pat.	*	**	SAS-Dosis	Erkrankungen des Kindes
1b	Be.T.	Frühgeburt Placenta accrcta	1-3 6-9	3g	-
2b	Bl.F. (Mutter M.Crohn)	-	1.+2.	3g	Hüftgelenks- dysplasie
3b	Fu.M.	Placentarin- farkte	5-9	3-10g	-
4a	Gl.U.	Frühgeburt	1-9	4-8g	-
6a,b	Me.F.-S.	Gemini Praeeklampsie	1-9	2+2,5g	-
7e	Mü.B.	Nabelschnur- umschlingung	1-2 5-9	8g 4g	Minderbegabung
7f	Mü.A.	Placentarin- farkte	1-9	3-4g unregelm.	-
8d	No.M.	Steißlage	1-2 3-9	5g 3g	-
11a	St.K.	Abortus imminens Asphyxie	1-4	4-6g	Zwerchfell- parese
11b	St.A.	-	1-2	3-4g	Enuresis (nicht organisch)
12a	To.M.	-	1-2	5-6g	-

* = Besonderheiten der Schwangerschaft und Geburt

** = Zeitraum der SAS-Einnahme während der Schwanger-
schaft in Monaten

Bei neun Patientinnen wurde in insgesamt elf Schwangerschaften (einmal Gemini) Azulfidine während der Gravidität verabreicht. Die Dosishöhe lag zwischen zwei und zehn Gramm pro die. Die Dauer der Medikation erstreckte sich auf einen Zeitraum zwischen Zwei und neun Monaten. Abgesehen von einer Patientin (3b), die erst während des letzten Trimenons Azulfidine erhielt, nahmen die anderen das Medikament in der Zeit der Embryogenese und länger. Von den zwölf Kindern zeigten drei mit Sicherheit angeborene Störungen (Nr. 2b, 7e, 11a). Außerdem wurde bei dem Kind der Patientin No. (Nr.8d) nach der Geburt der Verdacht einer Spastik der Beine geäußert. Bei der Kontrolluntersuchung drei Wochen nach der Entbindung konnte keine Besonderheit mehr festgestellt werden. Das Kind war beim Abschluß dieser Untersuchung ein Jahr alt und weiter völlig beschwerdefrei.

Bei dem Kind Bl.F. (Nr.2b), dessen Mutter seit sechs Jahren an einem Morbus Crohn leidet, wurde kurz nach der Geburt neben einer leichten Kyphose im unteren BWS-Bereich eine geringgradige Hüftgelenksdysplasie festgestellt, die in der Folgezeit erfolgreich behandelt wurde. Nach Schlegel (1961) ist die Hüftgelenksdysplasie mit 2% die häufigste angeborene Skelettmißbildung. Als Ursache werden genetische und mechanische Faktoren angenommen. Diese Art der Anomalien sind von

ihm auf Grund teratogener Schädigungen nicht beobachtet worden. Der Morbus Crohn machte in dieser Schwangerschaft nach früher erfolgter Resektion des terminalen Ileums mit Hemicolektomie rechts der Patientin keine Beschwerden. Der Zustand nach Hemicolektomie hat nach Priest (1959) und Scudamore (1957) keinen negativen Einfluß auf die Schwangerschaft. Sie beobachteten keine embryonalen Entwicklungsstörungen.

Das Kind. Mü.B. (Nr.7e), bei der Untersuchung vierjährig, zeigt eine verzögerte geistige Entwicklung. Als Geburtskomplikation lag eine doppelte Nabelschnurumschlingung mit anschließender Asphyxie vor. Fisher (1964) nimmt an, daß es bei dieser Komplikation in manchen Fällen zu cerebralen Dauerschäden kommen kann. Die Familienanamnese dieses Kindes ist weiterhin nicht unbelastet. Eine Schwester leidet an einem vitium cordis congenitum (Nr.7b), von einem Bruder ist eine Hasescharte bekannt; eine Tante der Mutter hatte eine Totgeburt. Wenn auch keine sicheren Aussagen über die Ursache der vorliegenden Anomalie gemacht werden können, so muß die familiäre Belastung und die Geburtskomplikation bei der Fragestellung berücksichtigt werden.

Bei der Patientin St. (Nr.11a) war während der Schwangerschaft ein Colitisrezidiv aufgetreten. Ihr Kind zeigte einen Monat nach der Geburt eine Relaxatio diaphrag-

matica rechts mit Zwerchfellhochstand und paradoxer Atmung. Nach Angaben der Mutter sei das Kind nach der Geburt zunächst ganz blau gewesen und habe erst nach einigen Minuten geatmet. In der weiteren Entwicklung traten rezidivierende Pneumonien und Bronchitiden auf. Eine stärkere körperliche Belastung konnte der Junge wegen Luftnot nicht durchhalten. Grob (1967) gibt als Ursache der Relaxatio diaphragmatica eine Schädigung des plexus brachialis bei Geburtstraumen oder eine mangelnde Anlage der Zwerchfelmuskulatur vorwiegend rechts an. Zu der Schwangerschaft ist zu erwähnen, daß die Patientin wegen eines Abortus imminens fast die ganze Zeit über gelegen hat. Eine Hormonbehandlung wurde nicht durchgeführt. Weiterhin litt sie unter einem nicht behandlungsbedürftigen Schwangerschaftserbrechen. Die Geburt verlief komplikationslos. Eine Ursache für die angeborene Störung bei diesem Kind ist aus diesen Angaben nicht abzuleiten.

3.5. Patientin Bl. D. (Nr. 2)

Die Patientin leidet seit 1966 an einer Ileitis terminalis (Morbus Crohn). Sie wurde in diese Untersuchung aufgenommen, da sie während der Schwangerschaft ihres zweiten Kindes, die in dem Abschnitt "Schwangerschaften unter Azulfidinetherapie" besprochen wurde, mit diesem Medikament behandelt. Eine negative Beeinflussung der Schwangerschaft durch den Morbus Crohn und umgekehrt wurde nicht beobachtet (Crohn et al. 1956, Fielding 1970).

Die Beschwerden von Seiten des Darmes fingen vier Monate vor dem Beginn der ersten Gravidität mit Schmerzen im Mittelbauch, leichten Durchfällen mit Schleimbeimengungen zum Stuhl an. Gleich in den ersten Tagen der Schwangerschaft setzte eine starke Hyperemesis gravidarum ein, die sich über die ganze Schwangerschaft erstreckte und zwei stationäre Behandlungen erforderlich machte. In der 12.-14. Woche erhielt die Patientin Urbason in unbekannter Dosis zur Therapie der Hyperemesis. Die Durchfälle verstärkten sich im achten Monat. Die Patientin nahm während der Schwangerschaft 10 kg an Gewicht ab, so daß differentialdiagnostisch an eine hypophysäre Störung gedacht wurde. Es bestand eine Anämie mit einem Hb zwischen 9 und 10g%.

Während dieser Schwangerschaft hatte die Patientin noch kein Azulfidine bekommen, da die Diagnose auf Morbus Crohn noch nicht gestellt war.

Das Kind zeigte eine schwere Mißbildung. Es erschien daher nicht uninteressant, den Verlauf dieser Schwangerschaft in die Arbeit aufzunehmen.

Die Geburt kam termingerecht und verlief komplikationlos. Zur Welt kam ein dysmaturer weiblicher Säugling, der nach zwei Tagen verstarb. Die Autopsie zeigte einen großen Septumdefekt im muskulären Bereich des Herzens.

Daß diese Mißbildung auf den Morbus Crohn zurückzuführen wäre, erscheint sehr unwahrscheinlich. Der Morbus Crohn zeigte während der Gravidität eine geringfügige Symptomatik. Außerdem lagen zahlreiche andere Komplikationen vor, die zu einer Störung in der Entwicklung des Foeten geführt haben können.

Die Patientin erhielt in der Schwangerschaft Cortison. Fainstat (1954) konnte bei schwangeren Kaninchen in knapp 50% der Fälle eine Gaumenspalte mittels Cortison erzeugen. Harris et al. (1956) beobachtete eine Gaumenspalte bei einem Kind, dessen Mutter in Unkenntnis der Schwangerschaft Cortison erhalten hatte in einer Menge von 100 mg am Tag. Wells (1953) berichtet von drei Entwicklungsstörungen bei 29 Schwangerschaften: einer Coarctation der Aorta, einem Klumpfuß und einem nicht

descendierten Hoden. Interpretiert wurden diese Befunde nicht. Auch kann Kyank (1967 meint, daß es bei normaler Dosierung zu keiner Entwicklungsstörung kommt, sollte der Cortisonfaktor als eine Ursache von Mißbildungen nicht außer acht gelassen werden.

Die Patientin litt weiter unter einer schweren Hypertension gravidarum, die nach Noack (1963) das Risiko von Fehlgeburten erhöht. Pränataler Sauerstoffmangel, der z.B. durch eine hochgradige Anämie der Mutter entstehen kann, ist als weiterer Faktor in der Entstehung dieses Herzfehlers anzusehen. Nach den Angaben in der Literatur kann jedoch keiner der vorliegenden Faktoren als sichere Ursache der Mißbildung angesehen werden. Wahrscheinlich kam es in dieser Schwangerschaft zu einem Zusammenwirken aller Störungen.

4. Zusammenfassung

Anhand der Krankengeschichten von Patientinnen der Medizinischen Klinik Marburg wurde die Wechselbeziehung zwischen Colitis ulcerosa und der Schwangerschaft untersucht. Außerdem sollte geprüft werden, ob Azulfidine, das als Medikament bei der Colitis ulcerosa und der Ileitis regionalis s. Morbus Crohn eingesetzt wird, zu teratogenen Schädigungen geführt haben könnte.

Die Patientinnen wurden in dem Zeitraum von 1950 bis 1971 in der Medizinischen Klinik stationär und ambulant behandelt. Zwölf Frauen wurden während der Colitiserkrankung 34 mal schwanger. Sieben Schwangerschaften lagen vor der Erkrankung.

Mittels Fragebogen und persönlicher Anamneseerhebung bei den Patientinnen, katamnestischer Auswertung der vorliegenden Krankenblätter und einer Untersuchung der Kinder wurde versucht, die gestellten Fragen zu beantworten.

- Eine Patientin mit einem Morbus Crohn wurde berücksichtigt, weil sie während ihrer zweiten Schwangerschaft mit Azulfidine behandelt wurde und ihr erstes Kind an einer Mißbildung starb, deren Ursache abgeklärt werden sollte.

Es ergaben sich folgende Ergebnisse:

1. Colitis und Schwangerschaft

- a. Die Colitis ulcerosa war inaktiv zu Beginn der Schwangerschaft bei 13 von 20 Schwangerschaften. Zu einem Rezidiv kam es während 8 Schwangerschaften und zweimal post partum (77%). Bei 7 Graviditäten war die Colitis ulcerosa zu Beginn aktiv; zu einer weiteren Verschlechterung kam es bei 4 (57%).
In zwei Fällen begann die Colitis ulcerosa während der Schwangerschaft, in einem sofort nach der Entbindung. Alle Verläufe waren nicht sehr schwer. Diese Ergebnisse weichen zum Teil von den Durchschnittswerten aus der Literatur ab. Die möglichen Erklärungen wurden diskutiert.
- b. Zu Aborten kam es in drei Fällen, die jedoch mit großer Wahrscheinlichkeit nicht durch die Colitis bedingt waren. Einmal wurde eine therapeutische Unterbrechung aus prophylaktischen Gründen durchgeführt.
- c. Frühgeburten wurden insgesamt viermal beobachtet, eingeschlossen dem einmaligen Auftreten von Gemini, bei denen Frühgeburten häufig gesehen werden. Ein

Einfluß der Colitis ulcerosa, der dann zur Frühgeburt führte, ist nur bei einer Patientin wahrscheinlich.

Die Häufigkeit für Aborte und Frühgeburten lagen in dieser Untersuchung für Aborte mit 8,7% gegenüber einer Spontanabortrate von 9,3% in Literaturangaben geringgradig niedriger, für Frühgeburten mit 8,7% gegenüber 6,7% in der Normalbevölkerung geringgradig höher.

- d. Ein vitum cordis congenitum kombiniert mit Minderbegabung wurde in dieser Gruppe einmal beobachtet. Die familiäre Belastung scheint jedoch eine größere Bedeutung für die Entstehung der Fehlbildung gehabt zu haben, als die Colitiserkrankung.

2. Bei Azulfidinetherapie zeigten drei von 12 Kindern Fehlbildungen:

- eine leichte Hüftgelenksdysplasie (Pat.Bl.F. Nr. 2b)
- eine cerebrale Schädigung mit geistiger Retardierung (Mü.B. Nr. 7e). Als Geburtskomplikation lag eine doppelte Nabelschnurumschlingung vor. Weiterhin ist die Familie mit Fehlbildungen familiär belastet, so daß eine Schädigung durch das Medikament unwahrscheinlich erscheint.
- eine Relaxatio diaphragmatica (St.K. Nr. 11a)

Bei der Schwierigkeit, teratogene Schädigungen durch Medikamente einwandfrei nachzuweisen, sind die Fehlbildungen zunächst lediglich zu registrieren. Ein kausaler Zusammenhang zu dem Medikament kann nicht hergestellt werden.

3. Ausführlich besprochen wurde der schwere Herzfehler des Kindes Bl. (Nr. 2a), dessen Mutter an einem Morbus Crohn leidet, der in dieser Schwangerschaft die ersten Beschwerden machte. Weiterhin litt die Patientin an einer schweren Hyperemesis gravidarum, die mit Cortison u.a. behandelt wurde, einer Anämie und einer Kachexie unklarer Genese. In Bezug auf verschiedene Veröffentlichungen scheint es sich hier um eine multifaktorielle Genese der Mißbildung, die nach kurzer Lebensdauer zum Tode führte, zu handeln.

5. Anlage

5.1. Muster des Fragebogens

Name d. Patientin

Familienanamnese: bes. Darmerkrankungen, Mißbildungen,
(Herzfehler, Dysmelien, Aplasien, Mißbildungen am
Ohr, Nervensystem, Gaumenspalte, Hernien, Klump-
fuß), Fehlgeburten,
endokrine Erkrankungen (der Schilddrüse, Zucker,
Krampfleiden) etc.

Eigenanamnese: (Ergänzung zu Angaben in den Krankenblät-
ter) Kinderkrankheiten (Scharlach, Röteln, Milch-
schorf), Dysenterien, Gelenkserkrankungen, Allergie,
Augenerkrankungen, Erkrankungen des Magendarmtrakts
etc.

Colitisanamnese: erstmaliges Auftreten, Beschwerden
(Durchfall, Blut-Schleimauflagerungen zum Stuhl,
Konsi-stenz), Verlaufsweise (Schub-kontinuierlich),
Therapie, Krankenhausaufenthalte, Azulfidine (wann
erstmals, Dosis, Verträglichkeit)

F.A. und E.A. des Ehemanns: Name, Alter, sonst gleiche
Fragen wie bei der Patientin.

Schwangerschaftsanamnese: L.P., Krankheiten während der
Schwangerschaft (bes. Röteln, Hyperemesis, Gesto-
sen, Listeriose, Lues, Toxoplasmose, Tbc, Unfall),

therapeutische und diagnostische Maßnahmen
(Röntgen, Analgetica, Hypnotica, Hormone, Corticoide, Tetracycline)

Verlauf der Schwangerschaft, Besonderheiten
Geburt: Dauer, Kindslage, Besonderheiten oder
Komplikationen (Verschlechterung der Herztöne,
Nabelschnur oder Placentaanomalien, Asphyxie)

Colitis in der Schwangerschaft: Aktivität der Krankheit bei Beginn der Schwangerschaft, Verhalten während der Schw., nach der Geburt,
Azulfidine: in welchem Schwangerschaftsmonat, wie viele, wie lange, Verträglichkeit

Fragen, die das Kind betreffen: Name, Geburtsdatum, Klinik, Geburtsgewicht, Größe, Icterus neonatorum, Anomalien festgestellt bei der Geburt, stillen ja - nein, frühkindliche Entwicklung: erstes Stehen, Beginn des Sprechens, sozialer Kontakt, schulische Entwicklung, Krankheiten, Klinikaufenthalte

5.2. Zusammenfassung der einzelnen Krankengeschichten

1. Be. H., geb. 4.8.47 24 Jahre

Unterlagen: Med.Klinik Arztbrief vom 17.9.69 über
stationären Aufenthalt

Ambulanzblatt Med. Klinik

Arztbrief Krankenhaus Siegen v. 17.3.71

" Dr. Graser vom 20.7.71

Diagnose: Colitis ulcerosa

F.A.: Vater Hyperthyreose

E.A.: 1967 Strumektomie wegen eines kalten Knotens

Colitis A.: 1/68 Blutauflagerungen im Stuhl, nach
Entbindung 11/68 blutig , eitrige Durchfälle,
Schleim; Besserung bis 6/69, dann wieder schlech-
ter; 8/69 Med. Klinik, Rektoskopie: bis 18 cm
zahlreiche größere und kleinere Erosionen,
Schleimhaut leicht lädierbar, stark blutend;
Histologie: Colitis U.; Rö-KE: vom Rectum bis
li Colonflexur keine normale Haustrierung
Azulfidine 5g

Ehemann A.: H. geb. 7.8.41, FA und EA unauffällig

1. Kind: (Nr.1a) L.(m), geb. 28.11.68.; schon ca.

2 Monate vor Schwangerschaftsbeginn etwas Blut
im Stuhl, weitere Verschlechterung nach der Ent-
bindung, keine Azulfidine, Geburt komplikations-
los, 2900g, 52 cm, geistige und körperliche Ent-

wicklung unauffällig, keine schwerwiegenden Erkrankungen. Untersuchung: (7.8.71) 28 Pfund, 94 cm, gedoppelter 2, HT, leichte Angina

2. Kind: T.W. (Nr. 1b), geb. 16.1.71, Blutauflagerung seit 10/70, Verschlechterung im letzten Trimenon, Schleim u. Blut, weitere Verschlechterung im Wochenbett, Azulfidine abgesehen von August und September immer eingenommen, 3g, Anämie, Übelkeit während ganzer Schwangerschaft, Geburt: Placenta accreta, 2220 g, 50 cm, Frühgeburt, 10 Tage vor EGT, bis jetzt unauffällige Entwicklung, Untersuchung: 7,5 kg, 65 cm, 140 Puls, leichte Skoliose der Bws nach li,

2. Bl.D., geb. 11.11.44 26 Jahre

Unterlagen: Med.Klinik 23/0019/68

Frauenklinik Marburg 172832

Orthopädische Poliklinik Marburg 5114/70

Diagnose: Morbus Crohn

F.A.: Mutter zweimal Gemini, Großmutter einmal

E.A.: unauffällig

M. Crohn A.: Beginn 10/66, krampfartige Schmerzen im Unterbauch; 1967 Gravidität, Hyperemesis gravidarum, Verdacht auf hypophysäre Störung oder Anorexia nervosa; nach Entbindung Med. Klinik Marburg: Körpergewicht 37,9 kg, Resistenz und Druckschmerz im Mittelbauch u. Unterbauch, Schleimbeimengungen, selten Blut im Stuhl, Diarrhoe (6-7x), Hb 9,7% Rö. KE: schrumpfender Prozeß im Coecumbereich, Verengung der letzten Ileumschlinge, Fistelbildung; Hemicolektomie 12/68.

Ehemann A.: B. geb. 21.4.37. Anamnese unauffällig

1. Kind: (Nr. 2a) - (w), geb. 9.10.67, starke Hyperemesis, Körpergewicht vor Schwangerschaft 54 kg, im 9. Monat 43,2 kg, ab 8. Monat Durchfall mit Schleimbeimengung, im 9. Monat drohender Abort mit Valium behandelt, nach Entbindung starke Verschlechterung d.

M. Crohn, keine Azulfidine, Geburtsdauer 25 Std., 2250 g, 50 cm, dysmatur; stirbt nach einigen Atemzügen, Sektion: tiefsitzender Septumdefekt, offenes Foramen ovale.

2. Kind: F.(m) geb. 30.9.70, M. Crohn zu Beginn der Schwangerschaft inaktiv, Beinödeme, path. Urinbefund, M. Crohn ohne Beschwerden, nach Entbindung Diarrhoe, Azulfidine Monat 1-2 bis zu 3g, Geburt komplikationslos, 3340 g, 51 cm, Hüftgelenksschwäche, mit Spreizhose erfolgreich behandelt, häufiger Durchfall und Erbrechen, Untersuchung: (6.5.71) Fontanelle geschlossen (angeblich seit 2. Monat), Spreizeinschränkung bes. des li. Hüftgelenks, BWS-Skoliose, 6,4 kg, 69 cm

3. Fu.B., geb. 22.4.40 31 Jahre

Unterlagen: Med. Klinik Marburg 23-424-68, 788/64
1493/67

Frauenklinik Marburg 173469/67

Diagnose: Colitis u.

F.A.: Schwester Hyperthyreose, Kusine in neurologischer Behandlung wegen totaler Lähmung

E.A.: Dysmenorrhoe, Allergie gegen Wolle

Colitis A.: 2/64 erstmals Blut im Stuhl, 3/64 Med.

Klinik, 1967 Med. Klinik, Rektoskopie: geschwollene, leicht lädierbare Schleimhaut, Ulcerationen, Histologie: ausgeprägte chron. u., Azulfidine 6g, Rö. KE: mangelnde Haustrierung Colon descendens u. transversum

Ehemann A.: A. 17.10.37, unauffällig hinsichtlich Fragestellung.

1. Kind: (3a) C. (m), geb. 24.7.64, Beginn der Colitis im 5. Monat, nach Entbindung sofortige Besserung, Verschlechterung nach Stillabschluß, keine Azulfidine, Geburtsverlauf komplikationslos, 3180 g, 51 cm, geistige und körperliche Entwicklung unauffällig, Untersuchung: (11.6.71) 23,5 kg, 112,5 cm, sonst ohne path. Befund

2. Kind: (3b) M.(m), geb. 26.10.57, Colitis bei Schwangerschaftsbeginn aktiv, weitere Ver-

schlechterung im 1. Monat, bis 20 mal Stuhlgang, Med. Klinik: Anämie, Hb 7,5g%, Azulfidine ab 5. Monat 7-10 g/die, dann 3g bis Ende Schwangerschaft, außerdem 10 mg Decortin/die, Geburt komplikationslos, Placentainfarkte, 3410 g, 51 cm, Untersuchung: (10.11.71), 17,0 kg, 102,5 cm, Lymphknoten beidseits inguinal und axillär

4. Gl. E., geb. 26.1.47 24 Jahre

Unterlagen: Med. Klinik 20/22/67

Frauenklinik Marburg 260147332/67

Kinderklinik 1136/67

Diagnose: Colitis ulcerosa

F.A.: Mutter eine Fehlgeburt, Vater epileptische
Anfälle ab 57. Lebensjahr, drei Schwestern
schilddrüsenkrank

E.A.: 1964 Behandlung bei einem Neurologen wegen
Sprachstörungen und starker Nervosität,
Dysmenorrhoe

Colitis A.: Anfang 65 erstmals Blut im Stuhl, ab
3/65 blutig, schleimige Durchfälle, Anämie,
Med. Klinik Marburg, Rektoskopie: bis 15 cm
Schleimhaut geschwollen, leicht lädierbar,
Histologie: Colitis u., Azulfidine, ACTH,
6/66 erneut blutig, schleimige Durchfälle,
1967 Gravidität, 11/67 Hemicolectomie, 1/68
Entfernung des Restcolons wegen Weiterbe-
stehen der Symptome.

Ehemann A.: G. geb. 11.10.43. Eigen- und Familien-
anamnese unauffällig

1. Kind: (Nr. 4a) U. (w), geb. 28.9.67. EGT 27.9.67,
Colitis war aktiv zu Beginn der Schwanger-
schaft, starke Verschlechterung in derselben,
keine Besserung danach, Azulfidine 4-8 g

während der ganzen Schwangerschaft, außerdem Chloromycetin, Celestan, Anämie, Hb vor der Geburt 8,7g%, Geburt komplikationslos, 1690 g, 43 cm, hypochrome Anämie, keine Mißbildungen, organpathologische Befunde nach der Geburt in der Kinderklinik Marburg festgestellt, weitere geistige und körperliche Entwicklung unauffällig.

5. Ki.A., geb. 22.4.28 43 Jahre

Unterlagen: Med. Klinik 1687/59

" " 232910-68

Diagnose: Colitis ulcerosa

F.A.: hinsichtlich der Fragestellung unauffällig

E.A.: als Kind häufig Magen-Darmkatarrh, 1939

Hüftgelenksentzündung, 1968 Schwellung der
Schilddrüse, erhebliche Nervosität

Colitis A.: 1949 nach psychischer Belastung blutig-
schleimige Durchfälle mit jährlichen Rezidiven
im Frühjahr, nach Schwangerschaft 53/54 völ-
lige Beschwerdefreiheit, Rezidiv 58 nach Ent-
bindung, 6/59 Med. Klinik, Rektoskopie: bis
21 cm vermehrte Gefäßinjektion, bei 17 cm
Ulcerationen Rö. KE Colon: erscheint wie
starr, 5 g Azulfidine, 68 Med. Klinik Rö. KE:
Colon, typischer Befund einer alten Colitis u.

Ehemann A.: H. 49 Jahre, E.A. und F.A. unauffällig

1. Kind: (Nr. 5a) S. (w), geb. 17.4.53, während der
Schwangerschaft und post partum keine Be-
schwerden von Seiten der Colitis u., Contergan
eingenommen, Zangengeburt, 3500 g, 53 cm, gei-
stige und körperliche Entwicklung normal

2. Kind: (Nr. 5b) B. (w), geb. 16.1.54, ab 5. Monat
Rezidiv der Colitis u. mit blutig-schleimigen

Durchfällen (bis zu 10 mal /die), keine Azulfidine, nach Entbindung sofort gebessert, Zangengeburt, 3500 g, 54 cm, geistige und körperliche Entwicklung unauffällig, nie ernstlich krank gewesen

3. Kind: (Nr. 5c) Sy. (w), geb. 25.5.58, vier Wochen nach Entbindung Rezidiv; während der gesamten Schwangerschaft von Seiten des Darmes keine Beschwerden, Geburt komplikationslos, geistige und körperliche Entwicklung ohne Besonderheiten

4. therapeutische Unterbrechung im 3. Schwangerschaftsmonat, da Colitis sich nach letzter Schwangerschaft erheblich verschlechtert hatte, bis zu dem Eingriff keine Beschwerden von Seiten des Darms.

6. Me. I., geb. 29.10.39 32 Jahre

Unterlagen: Med. Klinik 2673/64

Frauenklinik Marburg 2910/66, 39942/66

Arztbrief Frauenklinik vom 5.3.66

Diagnose: Colitis ulcerosa

F.A.: Bruder der Mutter Gaumenspalte, häufig

Zwillinge

E.A.: erste Beschwerden Sommer 63, Blut, Schleim,

Gewebsfetzen im Stuhl, Durchfälle 10-20 mal/

die, Med. Klinik, Rektoskopie: bis 10 cm

hochrot, glasige Schleimauflagerungen, Histo-

logie: entzündliches Infiltrat, Rö. Ke: feh-

lende Haustrierung Quervolon und c. descendens,

Besserung unter Azulfidinetherapie bis 8 g,

jetzt nur noch selten Durchfälle

Ehemann A.: A. geb. 17.10.37, in der Familie mehrere

Male Zwillinge.

1. und 2. Kind (Nr.6a,b) Gemini, F. (m), S. (w),

geb. 1.9.66, in der Schwangerschaft Hypereme-

sis gravidarum, leichte Präeklampsie mit Bein-

ödemen, Colitis zu Beginn der Schwangerschaft

inaktiv, schlechter in den ersten 6 Monaten

und nach der Entbindung, Azulfidine 2-2,5 g/

die, in der gesamten Schwangerschaft; Geburt

3 Wochen vor errechnetem Geburtstermin, kom -

plikationsloser Geburtsverlauf, F. (m)

2460 g, 48 cm, S. (w) 1960 g, 47 cm, beide

Kinder häufig Halzentzündungen, Untersu-

chung (6.5.71) F. (m) 23,5 kg, 112 cm, S.

(w) 20 kg, 113 cm, kein pathologischer Befund.

7. Mä.A., geb. 5.11.32 39 Jahre

Unterlagen: Med. Klinik 23-32-48-70

Ambulanzblatt Med. Klinik

Frauenklinik 051132022

Kinderklinik Marburg 476/55 285/67

Diagnose: Colitis ulcerosa

F.A.: mehrere Fälle von Tbc, Bruder doppelseitige
Hasenscharte, Schwester des Vaters eine Tot-
geburt

E.A.: 40 eitrige Konjunktivitis, 58 Pyelonephritis,
70 Struma diffusa

Colitis A.: Beginn Ende 53, 3 Monate nach erster Ent-
bindung, Blut, Schleim im Stuhl, 4/54 erstmals
Med. Klinik, Rektoskopie: geschwürige Veränderun-
gen im Sigma, Rö. KE: kein Anhalt für Colitis u.,
Histologie: schwere chron. Colitis u., immer
wieder schleimige Durchfälle, 64 erstmals Azul-
fidine, stat. Med. Klinik, 15-30 Entleerungen
mit Schleim, Blut, Rektoskopie und Histologie:
schwere chron. Colitis, Rö.KE: hochgradige Co-
litis u. bis flexura hepatica, 70 während Schwan-
gerschaft perianale Fistelbildung; histologisch,
angiographisch, röntgenologisch: Colitis u.

Ehemann A.: H. geb. 31.3.35, Schwester eine Totgeburt,
er selbst Herzinfarkt

1. Kind: (Nr.7a) A. (m) geb. 13.7.53, Schwangerschaft
unauffällig, noch keine Colitis u., Beginn drei

Monate nach Entbindung, Geburt komplikationslos, 4500 g, 53 cm, geistige und körperliche Entwicklung unauffällig, 68 leichte Struma, Untersuchung (13.1.71) 62,5 kg, 173 cm, sonst unauffällig

2. Kind: (Nr.7b), I.(w) geb. 14.3.55, Colitis u. zu Beginn aktiv, seit Frühjahr 54 Beschwerden von Seiten des Darmes; während der ganzen Schwangerschaft Blut und Schleim im Stuhl, sofortige Besserung nach der Entbindung, keine Azulfidine, Geburtsverlauf unauffällig, Asphyxie, schlecht Nahrung zu sich genommen, 3500 g, 52 cm, 55 Kinderklinik Marburg wegen angeborenem Herzfehler, Laufbeginn 1,5 Jahren, Sprechbeginn nach 2-3 Jahren, die Volksschule nicht beendet, Untersuchung 64 kg, 151 cm, adipös, leichte Unterschenkel- und Knöchelödeme, RR 140/110, Puls 88, Herzkonfiguration einen cm nach li verbreitert, holosystolisches Geräusch mit P.m. über der Basis, Diagnose: Vitium cordis, weitere Diagnostik geplant.

3. Kind: (Nr.7c) K.(w) geb. 3.11.59, Colitis zu Beginn inaktiv, ab 7. Monat Durchfälle, Schleimbeimengungen außerdem Nierenbeckenentzündung, post partum keine Beschwerden, keine Azulfidine, Geburtsverlauf normal, 3000 g, 48 cm, körper-

liche und geistige Entwicklung unauffällig:

Untersuchung: 38 kg, 142 cm, kein path. Befund.

4. Kind: (Nr. 7d) H.W. (m) geb. 16.5.62, Colitis zu Beginn, während und nach der Schwangerschaft inaktiv, keine Azulfidine, Geburt komplikationslos, 3750 g, 52 cm, körperliche und geistige Entwicklung unauffällig, Untersuchung: 27,5 kg, 131 cm, Kyphose der unteren BWS, sonst kein path. Befund.
5. Kind: (Nr. 7e) B. (w) geb. 9.3.67, Colitis zu Beginn inaktiv, Rezidiv 6. Monat, nach der Entbindung langsame Besserung, Azulfidine: bis 2. Monat 8g/die, ab 6. Monat 4g, Geburt: doppelte Nabelschnurumschlingung, Fruchtwasser grün, cyanotisch, schrilles Schreien, fragliche Krampfbereitschaft, Kinderklinik Marburg, 3000 g, 51 cm, freies Stehen nach 1,5 Jahren, bis zum dritten Lebensjahr kein Wort gesprochen, 1968, Behandlung Orthopädie wegen Knicksenkfuß, Untersuchung: 13,3 kg, 98 cm, tiefliegende Augen, spricht kein Wort, Kopfumfang 47 cm, Fontanellen geschlossen, neurologisch o.B..
6. Kind: (Nr. 7f) A. (w) geb. 21.12.69, Colitis zu Beginn inaktiv, ab ersten Monat vermehrte Durchfälle, Schleimbeimengungen, keine Besserung nach Entbindung Azulfidine: bis 4. Monat 3-4g, später un-

regelmäßig, Geburt komplikationslos, 3430 g, 52 cm, Kalkinfarkte in der Placenta, körperliche und geistige Entwicklung unauffällig, Untersuchung: 9 kg, 75 cm, vordere Fontanelle fingerkuppengroß offen, keine Kraniotabes, sonstiger Befund unauffällig.

8. No. H. geb. 3.12.44 27 Jahre

Unterlagen: Med. Klinik 23-2452-69 23-2687-70

Ambulanzblatt Med. Klinik

Arztbrief Chirurgie Nov. 69

Frauenklinik Marburg 03124438

Krankenhaus Frankenberg 1965/66/67

Diagnose: Colitis ulcerosa

F.A.: Mutter und Tante mütterlicherseits Hyper-
tyreosen

E.A.: Hyperthyreose, 9/69 Strumektomie

Colitis A.: 9/70 krampfartige Unterbauchbeschwerden,
Diarrhoe, Blutauflagerungen, Med. Klinik,
Rektoskopie: flache erosive Schleimhautver-
änderungen, Histologie: erhebliche Colitis
mit Kryptenbildung, Rö.KE: Colon descendens
schlaff, keine Wandveränderungen, Besserung
mit 5g Azulfidine, Rezidiv 12/70

Ehemann A.: H. geb. 11.6.42, hinsichtlich Frage-
stellung unauffällig.

1. Schwangerschaft (Nr. 8a) Abort 4/65, Embryo auf
dem Entwicklungsstand von 2 Monaten
2. Kind: (Nr. 8b) S. (w) geb. 11.8.66, noch keine
Colitis ulcerosa, Hyperemesis gravidarum in
den ersten Monaten, Progesteron zu Verhinde-
rung eines neuen Aborts, Geburt 10 Tage nach
EGT, Steißlage, 2730 g, 51 cm, körperliche

und geistige Entwicklung normal, Untersuchung: 20 kg, 117 cm, sonst unauffälliger Befund (durchgeführt am 15.11.71)

3. Kind: (Nr.8c) M. (w) geb. 28.8.67, noch keine Colitis, keine Besonderheiten in der Schwangerschaft, Geburt komplikationslos, 3500 g, 51 cm, körperliche und geistige Entwicklung unauffällig, Untersuchung: 19 kg, 108 cm, kein path. Befund.
4. Kind: (Nr. 8d M. (m) geb. 28.10.71, zu Beginn und während der ganzen Schwangerschaft leichte Blutauflagerungen mit leichter Verschlechterung im 3. und 7. Monat, nach Entbindung bis jetzt keine Beschwerden, hypochrome Anämie, Hb 10,1g%, Eisen 43y%, Geburt: Steißlage, Entwicklung nach Bracht, sonst Komplikationslos, 3250 g, 51 cm, das Kind wurde von Prof. Dr. Winbockel nach der Geburt und später untersucht. Nach seinen Angaben hat sich der Verdacht einer Spastik nicht bestätigt. Azulfidine bis Ende 2. Schwangerschaftsmonat 5g, anschließend 5 g bis Ende Schwangerschaft

9. Rö. M. geb. 31.1.42

Unterlagen: Med. Klinik Marburg 23-3090-69

Univ. Frauenklinik Marburg 310142264

Ambulanzkate Med. Klinik 12/69-6/70

Kinderklinik Marburg 466/66

Kreiskrankenhaus Frankenberg 260/14 70

Diagnose: Colitis ulcerosa

F.A.: 1. Kind der Schwester nach der Geburt gestorben, Mutter eine Fehlgeburt

E.A.: 1959 Zoster re Mittelbauch, immer sehr nervös,

Colitis A.: Beginn sofort nach Schwangerschaft 1966,

Blut im Stuhl, stechende Schmerzen im Mittel-

bauch, 1968 stat. Behandlung im Stadtkranken-

haus Korbach, Azulfidine wurden nicht toleriert

(urticarielles, generalisiertes Exanthem), 1969

Colitisrezidiv, Med. Klinik Marburg, Rektoskopie:

bis 15 cm erosives-granulomatöses Schleimhaut-

bild, wahrscheinlich auf Rektum beschränkt,

Histologie: leichte Colitis u., Azulfidine er-

neut abgesetzt nach Auftreten von Übelkeit und

Oberbauchbeschwerden, Rö.KK.: keine colitischen

Veränderungen

Ehemann A.: H. geb. 8.2.38, Anamnese in Hinsicht der

Fragestellung unauffällig,

1. Kind: (Nr. 9a) M. (m) geb. 4.9.63, Colitis u. noch

nicht begonnen, Hyperemesis während der gesamten Schwangerschaft, normaler Geburtsverlauf, 3000 g, 49 cm, normale geistige und körperliche Entwicklung, zweimal an Phimose operiert, Untersuchung: (5.8.71) 127 cm, 26,5kg Zustand nach Phimoseoperation, sonst kein path. Befund.

2. Kind: (Nr. 9b) Tod kurz nach der Geburt, geb. 20.4.66, Colitis u. fünf Tage nach Entbindung aufgetreten, Blut im Stuhl, zunehmende Verschlechterung, Geburt unauffällig, 7 Wochen vor EGT, 2060 g, Kopfumfang 32,5 cm, sofort asphyktisch, Krämpfe, Tod nach 2 Tagen, Diagnose: Partus praematurus, Verdacht auf Hirnblutung.
3. Kind: (Nr. 9c) T. (w) geb. 18.9.70, Colitis u. zu Beginn der Gravidität aktiv, Azulfidine nicht während Schwangerschaft genommen, weitere Verschlechterung im ersten Monat mit Blut- und Schleimauflagerungen anhaltend bis zu Geburt, dann Besserung, Geburt komplikationslos, 2900 g, 50 cm, körperliche und geistige Entwicklung bis jetzt unauffällig, Untersuchung: 70 cm 7 kg, vordere Fontanelle offen, sonst unauffälliger körperlicher Befund.

10. Sch. K. geb. 1.3.41 30 Jahre

Unterlagen: Med. Klinik 1934/65 Ambulanzblatt
Arztbrief Kreiskrankenhaus Wittgenstein
vom 14.7.71

Diagnose: Colitis ulcerosa

F.A.: unauffällig

E.A.: in der Jugend empfindlicher Magen mit Durch-
fällen

Colitis A.: Beginn 63, während Schwangerschaft, nach
Entbindung Besserung, erneut verschlechtert 65,
Rektoskopie: Ulcerationen, Erosionen der Schleim-
haut, Rö.KE: Schleimhautveränderungen bis zum
Coecum, bis jetzt in ambulanter Betreuung,
Exanthem durch Azulfidinetherapie

Ehemann A.: O. geb. 28.10.39, F.A. und E.A. hinsicht-
lich der Fragestellung unauffällig

1. Kind: (Nr. 10a), A.(m) geb. 18.10.63, Colitisbe-
ginn 1963 während Schwangerschaft, nach Entbin-
dung Besserung, Schleim und Blut im Stuhl ab
7. Monat, keine Azulfidine, Geburt komplikati-
onslos, 3000 g, 48 cm, frühkindliche und weitere
Entwicklung unauffällig, Krankheiten: Keuch-
husten, Milchschorf, Untersuchung: (6.5.71)
Gewicht 25 kg, 127,5 cm, Rö. NNH: keine Sinu-
sitis, vereinzelte Lymphknoten am Hals,

2. Abort: (Nr. 10b) 11/69 5.Monat, keine Beschwerden seitens der Colitis, Histologie: eitrige, chron., unspez. Endometritis, regelrecht gebauter Foetus ohne äußere und innere Mißbildungen.

11. St. U. geb. 1.12.38 33 Jahre

Unterlagen: Med. Klinik 00051/67

Kinderpoliklinik 439/67

Arztbrief Kreis Kr.Haus Siegen v. 6.8.71,

" " " " " Berleburg v.14.7.71,

" " Kinderklinik Giessen v. 8.1.68

Städtische Anstalten Essen Kinderkl. 1963

F.A.: zwei Schwestern Tbc, Vater und eine Tante Lebercirrhose, Mutter Diabetes

E.A.: 1958-69 psychogene Aphonie, seit 65 in Behandlung wegen Chondromen in beiden Kniegelenken, 65 Ohnmachtzustände wahrscheinlich hypoglykämisch bedingt, 70 Absenzen mit Gedächtnislücken bei ACTH-Therapie, Besserung nach Absetzen.

Colitis A.: Beginn 56, Diarrhoe, Schleimbeimengungen, Rezidiv 61, 62 (schwer), 63 Schwangerschaft, 66, 67, 68, 1/70, Rektoskopie 67: bis 15 cm Schleimhaut leicht lädierbar, granulomatös, Azulfidine erstmals 61,

Ehemann A.: H.W. geb. 3.12.36, in der Familie gehäuft Karzinome, eine Kusine mütterlicherseits sei geistig zurückgeblieben, E.A. unauffällig,

1. Kind: (Nr. 11a) K. geb. 8.2.63, wegen Abortus imminens fast die ganze Schwangerschaft gelegen, Hyperemesis von Anfang an, Colitis bei Schwangerschaftsbeginn inaktiv, Diarrhoe, Schleim- und Blutauflagerungen ab 4. Monat, nach Entbindung

besser, Azulfidine bis Ende 4. Monat 4-6g, Geburt: Asphyxie, 3650 g, 56 cm, im Alter von 8 Wochen Abzeß re. Beckenschaufel, dabei Zwerchfellparese re. festgestellt, häufig Bronchitiden, bis 70.3 Lungenentzündungen, sonstige geistige und körperliche Entwicklung unauffällig, Untersuchung: (13.5.71) Lunge auskultatorisch und perkutorisch o.B. Rö. Thorax (68) perihiläre Lungenstreifung vermehrt, re. Zwerchfell zwei Rippenzwischenräume höher, bei Inspiration kurzzeitig paradoxe Atmung, Diagnose: geringe Innervation und geringe Eigentonus, EKG (70) o.B., EEG (70) o.B., 29 kg, 135,5 cm.

2. Kind: (Nr. 11b) A. (w) geb. 11.10.65, Colitis bei Schwangerschaftsbeginn inaktiv, Rezidiv ab 4. Monat, sehr verschlechtert 6. und 7. Monat, stationär in Med. Klinik, nach Entbindung nicht gebessert, Azulfidine bis 2. Monat 3-4g, Geburt: drei Wochen vor EGT, sonst komplikationslos, 3000 g, 50 cm, Enuresis bis 4.-5. Lebensjahr, nicht organisch bedingt, Paraxinüberdosierung ohne weiteren Schäden, 69 Halbseitenlähmung unklarer Genese (Parasiten?), sehr zarter Körperbau, geistige Entwicklung normal, seit einem Jahr häufiger

Kopfschmerzen und Bauschmerzen, Untersuchung: 16 kg, 108,5 cm, respiratorische Arrhythmie, neurologisch o.B..

12. To. I. geb. 26.4.37 34 Jahre

Unterlagen: Med. Klinik 1566/59

Ambulanzblatt v. 15.10.69

Kreiskrankenhaus Erbach 2199/69

Diagnose: Colitis ulcerosa

F.A.: Mutter eine Fehlgeburt

E.A.: 1958 Magenschleimhautentzündung, seit 57 wegen
chron. Obstipation Abführmittel, Allergie un-
bekannter Genese, die angeblich mit Colitis
besser oder schlechter wird,

Colitis A.: 1959 erstmals Blut und Schleim im Stuhl,
Durchfälle, stat. Behandlung Med. Klinik Mar-
burg, keine Besserung unter Rivanolletten und
Parafinöl, 1960 erstmals Azulfidine, nie völ-
lig beschwerdefrei, Verschlechterung angeblich
besonders im Frühjahr und Herbst, Rektoskopie:
(1959) bis 20 cm unauffällige Schleimhaut, da-
rüber Trübung und vereinzelt Ulcera.

Ehemann A.: J. geb. 18.10.34, Vater Alterszucker,
sonst F.A. und E.A. unauffällig.

1. Kind: (Nr. 12a) M. (m) geb. 15.11.65, Colitis zu
Schwangerschaftsbeginn aktiv, während der gan-
zen Gravidität Beschwerden, bis zu 10 mal Stuhl-
gang, Schleimbeimengungen und Blutauflagerungen,
aktive Phase hielt noch ein viertel Jahr post
partum an, Azulfidine: die ersten 2 Monate 5-6g,

Geburt komplikationslos, 3300 g, 57 cm,
geistige und körperliche Entwicklung unauf-
fällig, Untersuchung: (22.4.71) 17,5kg,
110,5 cm, kleinflächig, schuppendes, generali-
siertes Exanthem,

2. Kind: (Nr. 12b) F. (m) geb. 16.5.69, Colitis zu
Schwangerschaftsbeginn nicht aktiv, keine Be-
schwerden während der Schwangerschaft, Azulf-
dine möglich, aber nicht sicher ob eingenommen,
Geburt: komplikationslos, 3250 g, 52 cm, geistige
und körperliche Entwicklung unauffällig, häufiger
Halsentzündung, Untersuchung: 13 kg, 85 cm,
Windelerythem, an beiden Füßen schuppende, röt-
liche Efflorescenzen, leichte Kyphose der BWS
nach re.

13. Wo. E. geb. 16.6.20

Unterlagen: Chirurgische Klinik Marburg 1709/59

Arztbrief Med. Klinik Marburg 1959

Stadtkrankenhaus Siegen 1925/68

Kreiskrankenhaus Siegen 2942/50, 538/52,

434/58, 1048/59, 2892/65, 12/1949

Säuglings- und Kinderkrankenhaus,

Siegen 155/47

Diagnose: Colitis ulcerosa

F.A.: hinsichtlich Fragestellung unauffällig

E.A.: als Kind Scharlach mit Gelenksrheumatismus,

1946 doppelseitige Adnexitis, angeblich

Schilddrüsenüberfunktion, sehr nervös,

Colitis A.: seit 1949 Schleim- und Blutauflagerungen,

abwechselnd Obstipation und Diarrhoe, immer

wieder Beschwerden, deshalb zahlreiche Kran-

kenhaus- und Kuraufenthalte, 1958 Rektoskopie:

bis 25 cm vermehrte, leicht lädierbare Schleim-

haut, Rö. KE: Coloptose, kein Anhalt für Coli-

tis ulcerosa, Conjunktivitis, 1959 eine Woche

nach Entbindung hochgradige Verschlechterung,

blutig-schleimige Diarrhoen, 20 Pfund Gewichts-

abnahme, Med. Klinik Marburg, Diagnose: Coli-

tis u., Polyarthrititis, Rektoskopie: starke Ge-

fäßzeichnung, leichte Lädierbarkeit, Histolo-

gie: Colitis u., Rö. KE: keine Haustrierung
bis li Flexur, Hemicolektomie, Azulfidine:
1960 abgesetzt wegen Magenkrämpfe und leichtem
Fieber, 1965 Subileus, zeitweise leichte Durch-
fälle.

Ehemann A.: H. geb. 25.4.21, eine Schwester sei im
Alter von 2 Jahren gestorben, sei nicht ganz
normal gewesen.

1. Kind: (Nr. 13a) I. (w) geb. 14.8.46, Colitis hat-
te bei Pat. noch nicht begonnen, Kind stirbt nach
7 Monaten an einer Intoxikation
2. Kind: (Nr. 13b) S. (w) geb. 31.1.48, Schwanger-
schaft vor Colitisbeginn, normale Geburt, un-
auffällige geistige und körperliche Entwicklung,
3. Abort (Nr. 13c) 1954, 4. Monat, von Seiten der Co-
litis keine Beschwerden, Ursache des Aborts
nicht abgeklärt,
4. Kind: (Nr. 13d) L. (m) geb. 4.2.59, Colitis vor
und in der Schwangerschaft nicht aktiv, sehr
starke Verschlechterung nach der Entbindung,
blutig-schleimige Durchfälle, 20 Pfund Gewichts-
verlust, Hemicolektomie, Geburt: komplikations-
los, Fruchtwasser grün, 4000 g, 59 cm, geistige
und körperliche Entwicklung unauffällig, 1968
Phimose operiert, Untersuchung: (25.11.71) 45kg,
149 cm, Zustand nach Phimoseoperation, kein
weiterer path. Befund.

6. Literaturverzeichnis

1. Abrahamson, S., Jankelson J.R., Milner L.R.:
Pregnancy in idiopathic ulcerative colitis.
Am. J. Obst. & Gyn. 61. 121 ff, 1951.
2. Baltz J.J.: Observations on the course of nonspecific ulcerative colitis. Postgrad. Med. 24,1.
17 ff. 1958.
3. Bargaen J.A., Numez C.J., Mussey R.A.: Pregnancy associated with chronic ulcerative colitis.
Am. J. Obst. & Gyn. 38. 146ff, 1939.
4. Bargaen J.A.: Present Status of Hormonal and Drug Therapy of ulcerative colitis. Southern Medical Journal 48, 192ff, 1955.
5. Bargaen J.A.: Complication and Probelms Associated with the Management of Ulcerative Colitis. Gastroenterologica (Basel) 86, 683ff, 1956
6. Bargaen J.A.: Nonsurgical Management of Enteritis regionalis JAMA 165. 2045ff, 1957.
7. Barnes C.A., Hayes H.H.: Ulcerative colitis complicating pregnancy and the puerperium. Am. J. Obst. & Gyn. 22. 707ff, 1931
8. Baron J.H., Connell A.M., Lennard-Jones J.E., Jones F.A.: Suphasalazine and Salicylsulphadimidine in ulcerative colitis. Lancet, 1. 1094 ff, 1962.

9. Baumann F.: Ulcerative Colitis complicated by Pregnancy. *Am. J. of Obst* 22. 944, 1931
10. Boström H., Mansson S.: The action of salicylates and related compounds on the sulphate exchange of chondroitin sulfuric acid. *J. Pharmacy and Pharmacology* 7. 186ff, 1955.
11. Cooke E.M. Faecal flora of patients with ulcerative colitis during treatment with Salicylazosulphapyridine. *GUT* 10. 565ff, 1969
12. Crohn BB, Yarnis H., Korelitz B.J.: Regional ileitis complicating pregnancy. *Gastroenterology* 31. 615ff, 1956.
13. Crohn BB, Yarnis H., Crohn B.S., Walter R.I., Gabrilove L.J.: Ulcerative Colitis and Pregnancy, *Gastroenterology* 30. 391ff, 1959.
14. de Dombal F.T., Watts J.M., Watkinson G., Coligher J.C.: Ulcerative colitis and Pregnancy *Lancet* 2. 599ff. 1950.
15. Döring G.K.: Verkürzte und verlängerte Tragzeit. In *Gynäkologie und Geburtshilfe*, hrsg. Kaser C., Friedberg V., Ober K.G., Thomson K., Iander J., Thieme Verlag Stuttgart, 1967 Bd. 2, S.559.
16. Erikson M.: Salicylate-induced foetal damage during late pregnancy. *Acta paed.* 49. 117ff. 1970.
17. Everbeck H.: Pädiatrische Probleme. *Gyn. und Geburtshilfe*, hrsg. Kaser C., Friedberg V., Ober K.G.,

- Thomson K., Zander J., Thieme Verlag Stuttgart, 2. Bd., 1967. S. 1086.
18. Fainstat T.D.: *Edokrinology* 55. 502, 1954. Cortis-
sons-Induced Congenital Cleft Palate in
Rabbits.
19. Felsen J., Wolarsky W.: *Chronic Ulcerative Colitis
and Pregnancy*. *Am. J. Obst. & Gyn.* 56, 751ff, 1948.
20. Fielding J.F., Cooke W.F.: *Pregnancy and Crohn's
Disease*. *Brit. Med. J. Bd. 2* 76, 1970.
21. Fisher E.L.: *Cord Entanglement and Fetal Prognosis*.
J. Obst. & Gyn. 23. 608ff, 1964.
22. Fuchs F.M., Stakemann G.: *Die Fehlgeburt*. *Gynäkolo-
gie und Geburtshilfe*. hrg. Käser O., Fried-
berg V., Ober K.G., Thomson K., Zander J.,
Thieme Verlag Stuttgart, 1. Bd. 1967, S. 733 ff.
23. Gorbach S.L., Nahas L., Plant A.G., Weinstein L.,
Patterson J.F., Levitan R.: *Studies of intestinal
Microflora* *Gastroenterology* 54. 575, 1968.
24. Grob M.: *Grundriß der chirurgischen Krankheit des
Kindes*. in: *Lehrbuch der Pädiatrie*. hrg. Fran-
coni G., Wallgren A., Schwabe Verlag, Basel,
Stuttgart 1967, S. 1067ff.
25. Hanngren A., Hanson E., Svartz N., Ullberg S.:
*Distribution and Metabolism of Salicylazo-
sulfapyridine. A. Study with C¹⁴- salicylazo-
sulfapyridine and C¹⁴-5-amino-salicylic Acid*.
Acta Med. Scand. 173. 61ff, 1963.

26. Hanngren A.: Distribution and Metabolism of Salicylazosulfapyridine. A Study with S³⁵-Salicyl-azo-sulfapyridine and S³⁵-Sulfapyridine. Acta Med. Scand. 173. 391 ff. 1963.
27. Harris W.S., Ross J.P.: Cortison Therapy in Early Pregnancy: Relation to Cleft Palate Lancet Bd. 1. 1045ff, 1956.
28. Helander S.: On the Concentration of some Sulfanilamide Derivations in Different organs and Tissue Structures. Acta physiologica scand. Vol. 10. suppl. 29, 1. 1945.
29. Heiss H.: Die künstliche Schwangerschaftsunterbrechung und der kriminelle Abort. Ferdinand Enke Verlag Stuttgart 1967 S. 488f.
30. Holzbach R.T.: Toxic Megacolon in pregnancy. Am. J. Dig. Diseases 14. 908, 1969.
31. Kallet H.J.: The influence of Pregnancy on chronic ulcerative colitis. Am. J. Surg. 84. 574ff. 1952.
32. Kirsner J.B., Palmer W.L., Maimon S.D., Rickett W.E.; Clinical course of chronic nonspecific ulcerative colitis. JAMA 137. 922ff, 1948.
33. Kleckner M.S., Margen J.A., Banner E.A.: Chron. Ulcerative Colitis and Pregnancy. Am. J. Obst. & Gyn. 62. 1234ff. 1951.
34. Kühn. H.A., Nägele E.: Colitis ulcerosa. Ergebnisse der inneren Medizin 25. 186ff, 1967.

35. Kyank H.: Erkrankungen während der Schwangerschaft. in Stoeckel: Lehrbuch der Geburtshilfe, Gustav Fischer Verlag Stuttgart 14. Auflage Bd. 2. 450f. 1967
36. Larsson K.S., Boström H.: Teratogenic Action of Salicylates Related to the Inhibition of Mucopolysaccharide Synthesis .Acta paed. Scand. 54. 43ff. 1967.
37. Larsson K.S., Eriksson M.: Salicylate-Induced Fetal Death and Malformations in Two Mouse Strains. Acta Paed. Scand. 55. 569ff. 1966.
38. Lenz W.: Krankheiten des Urogenitalsystems in Becker P.E.: Humangenetik, Thieme Verlag Stuttgart Bd. 3. 266 f. 1963.
39. Machella T.E.: Problems in Ulcerative Colitis. Am. J. of Medicine 13. 760ff. 1952.
40. Macdougall J.: Ulcerative colitis and Pregnancy Lancet 2. 641ff. 1956.
41. Miller B., Engelhardt A., Goebel K.M., Schmidt H., Martine G.A.: Methämoglobin. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 77. 1971.
42. Moertel C.G., Bagen J.A.: A Critical Analysis of the Use of Salicylazosulfapyridine in chronic ulcerative Colitis. Ann. Internal Med. 51. 879ff, 1959.

43. Natzschka J.: Akute Vergiftungen in: Feer E.:
Lehrbuch der Kinderheilkunde. Gustav Fischer
Verlag Stuttgart, 911 ff 1971.
44. Noack H.: Zur Frage der gehäuften Mißbildungen nach
Hyperemesis gravidarum. Geburtshilfe und Frau-
enkl. 23. 545f. 1963.
45. Palmer W.L.: Discussion of Symposium of Diseases
of the Colon. Gastroenterology 16. 52. 1950.
46. Philipp E., Kraatz H.: Störungen der Schwanger-
schaft und Geburt. aus: Stoeckel W.: Lehr-
buch der Geburtshilfe. Gustav Fischer Verlag.
Stuttgart. 14. Auflage. Bd. 2, 479ff. 1967.
47. Posey E.L., Barger J.A.: Metabolic Derangements
in Chronic Ulcerative Colitis. Gastroentero-
logy 16, 39ff, 1950.
48. Priest F.O., Gilchrist R.K., Long J.S.; Pregnancy
in the Patient with Ileostomy and Colectomy
JAMA 169. 213ff. 1959.
49. Saegesser M.: Colitis und Schwangerschaft. Monatschr.
für Geburtshilfe und Gynäkologie 103, 14ff,
1936.
50. Schlegel K.F.: Die angeborene Hüftluxation. in:
Hohmann G., Hackenbroch M., Lindemann K.:
Lehrbuch der Orthopädie. Thieme Verlag Stutt-
gart Bd. 4. 69f, 1961.

51. Scudamore H.M., Rogers A.G., Bargaen J.A., Banner E.A.: Pregnancy after Ileostomy for chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 32. 295ff. 1957.
52. Sloan W.P., Bargaen J.A., Gagen R.P.: Life histories of patients with chronic ulcerative colitis: a review of 2000 cases. *Gastroenterology* 16. 25ff. 1950.
53. Stoeckel W., Kraatz H.: Fehlgeburt. in: Stoeckel W.: *Lehrbuch der Geburtshilfe*. Gustav Fischer Verlag 14. Auflage. Bd. 2. 479ff. 1967.
54. Svartz N.: Salazopyrin, a new Sulfonamide preparation. *Acta med. Scand.* 110. 577 ff, 1942.
55. Svartz N.: The Pathogenesis and Treatment of ulcerative Colitis *Acta med. Scand.* 141. 172ff, 1951.
56. Svartz N.: The Treatment of Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 26. 26ff. 1954.
57. Svartz N.: The Treatment of Ulcerative Colitis. *Gastroenterologica* 86. 683ff. 1956.
58. Thalhammer O.: *Pränatale Erkrankungen des Menschen*. Thieme Verlag Stuttgart 262ff. 1967.
59. Tumen H.J.: Cohen E.M.: Pregnancy and chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 16. 1ff. 1950.
60. Walter, Heilmeyer: *Antibiotica* fibel. Thieme Verlag Stuttgart 3. Auflage. 766. 1969.
61. Wells C.N.: Treatment of hyperemesis gravidarum with

62. Zetzel L.: Ulcerative Colitis. New. Engl. J. Med.
251. 610ff., 653 ff. 1954.

Lebenslauf

Am 20.1.1943 wurde ich in Potsdam geboren als Sohn des Tierarztes Dr. med. vet. Hans Helmut Poppe und dessen Ehefrau Eva-Marie Poppe geb. Rosenbach.

Von 1949 bis 1953 besuchte ich die Volksschule in Eystrup/Weser. Anschließend ging ich auf verschiedene Gymnasien, Albert-Schweitzer Gymnasium Nienburg, Progymnasium Bern/Schweiz, ein Gymnasium in Hamburg, die französische Schule in Addis-Abeba/Äthiopien, Hermann Böse Gymnasium Bremen. Das Zeugnis der Reife erhielt ich in der Jugenddorf Christophorus-Schule Altensteig am 25.2.1964.

Im Sommersemester 1964 immatrikulierte ich mich in der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen und bestand dort am 6.5.1965, das Vorphysikum und am 8.8.1966 das Physikum. Im Wintersemester 66/67 studierte ich in Wien, anschließend in Marburg, wo ich am 29.1.1970 mein medizinisches Staatsexamen ablegte.

Danach arbeitete ich als Medizinalassistent in den Kliniken für Neurologie-Psychiatrie, Chirurgie und Medizin der Universität Marburg. Die Approbation erhielt ich am 17.9.1971. Seit dem 1.1.1972 arbeite ich als Assistenzarzt in der Universitäts-Nervenlinik Marburg.

Meine akademischen Lehrer waren in Erlangen
die Herren Professoren und Dozenten:

Bauer, Fleischmann, Fießmann, Keidel, May, Merkle,
Stammer, Wegner.

in Marburg:

Beckmann, Berendes, Bommer, Buchholz, Dölle, Exner,
Gedigk, Heuser, Hildebrandt, Hupe, Jacob, Koransky,
Korb, Linneweh, Löhr, Mann, Martini, du Mesnil de
Rochemont, Pots, Rodeck, Rohen, Schiff, Schiwen,
Schleyer, Schmid, Schwaiger, Siegert, Straub, Strohmeyer,
Schmidt-Moormann.

in Wien:

Antoine, Deutsch, Fellingner, Fuchsig, Hruby, Kaiser,
Novotny, Obiditsch-Meyer, Rauscher.

